

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-048620
(43)Date of publication of application : 20.02.1996

(51)Int.Cl. A61K 7/48
A61K 7/00

(21)Application number : 07-072331 (71)Applicant : PROCTER & GAMBLE CO:THE
(22)Date of filing : 06.03.1995 (72)Inventor : KVALINES KALLA LYNN
BRADBURY BARTON JAMES
JOHN DAVID CARTER
DELONG MITCHELL ANTHONY
CURTIS BOBBY MOTOREI

(30)Priority

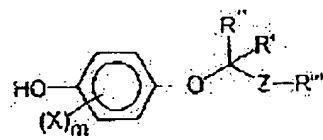
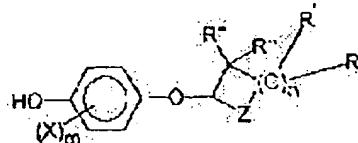
Priority number : 94 206573 Priority date : 04.03.1994 Priority country : US
95 390152 24.02.1995 US

(54) SKIN LIGHTENING COMPOSITION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a skin lightening composition, having excellent tyrosinase inhibiting activities and high bioavailability and further stable to oxidation with light, air and a tyrosinase.

CONSTITUTION: This skin lightening composition contains a compound represented by formula I or II [X is a halo, a substitutable alkyl, aryl, OR, OCOR, COR, CONRR, COOR, CN, SR, SOR, SO₂R, SO₃R, NRR (R is H, an alkyl or an aryl); (m) is 0-4; R' and R'' are each X except the SOR, SO₂R and SO₃R, OCROR, CR(OR)OR or CRROR; R''' is an alkyl or a substituted alkyl; (n) is 1-5; Z is O, NR, S, SO, SO₂, PO₂R or POR], e.g. 4-[(3-trans-hydroxy-2H-pyran-2-yl)oxy]phenol and its pharmaceutically acceptable carrier. The composition is used for an oral dosage form, a dosage form for injection and a dosage form for topical use and is effective in lightening hyperpigmentation disorders and other regions.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 30.09.1997

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 04.02.2000

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3124460
[Date of registration] 27.10.2000
[Number of appeal against examiner's decision
of rejection] 2000-06774
[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection] 08.05.2000
[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-48620

(43)公開日 平成8年(1996)2月20日

(51) Int.Cl.⁶
 A 61 K 7/48
 7/00

識別記号 庁内整理番号
 X
 C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数10 FD (全33頁)

(21)出願番号 特願平7-72331
 (22)出願日 平成7年(1995)3月6日
 (31)優先権主張番号 206573
 (32)優先日 1994年3月4日
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 390152
 (32)優先日 1995年2月24日
 (33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 592043805
 ザ、プロクター、エンド、ギャンブル、カンパニー
 THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY
 アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ワン、プロクター、エンド、ギャンブル、ブラザ(番地なし)
 (72)発明者 カーラ、リン、クバルネス
 アメリカ合衆国オハイオ州、ウェスト、チエスター、ミーティング、ストリート、8252、アパートメント、107
 (74)代理人 弁理士 佐藤一雄(外3名)
 最終頁に続く

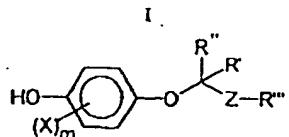
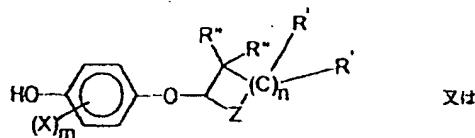
(54)【発明の名称】スキンライトニング組成物

(57)【要約】(修正有)

の整数を示す)

【目的】新規のスキンライトニング組成物と、哺乳動物でスキンライトニングを行うために本組成物を用いる方法を提供する。

【構成】下記式を有した活性化合物を用いる、スキンライトニングのための組成物、化合物及び方法。



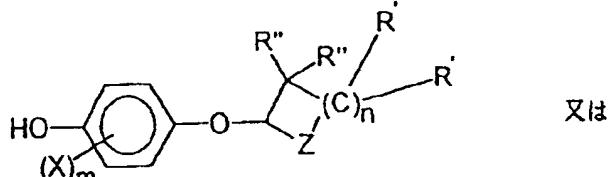
〔式中、Xはハロ、アルキル、アリールなど、R'及びR''は水素、ハロ、アルキルなど、R'''はアルキル又は置換アルキル、Rは水素、アルキル、置換アルキルなど、ZはO、NR、Sなど、mは0~4、nは1~5〕

【特許請求の範囲】

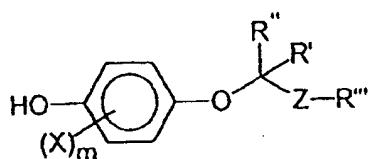
【請求項1】 a) 有効量の下記構造を有するスキンライ*

*トニング活性化合物：

【化1】



又は



〔上記式中：

(i) 各Xは独立してハロ、アルキル、置換アルキル、アリール、OR、OCOR、COR、CONRR、COO R、CN、SR、SOR、SO₂R、SO₃R及びNR Rからなる群より選択される (Xがフェノールヒドロキシに対してオルト位で結合しているとき、Xはヒドロキシ、アミノ又はチオ以外である)；

(ii) mは0～4の整数である；

(iii) 各R'及び各R''は独立して水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、アリール、OR、OCOR、OCR ROR、COR、CR (OR) OR、CONRR、CO OR、CRROR、CN、SR及びNRRからなる群より選択される (ハロは、それが現れるとき、ヒドロキシ、NH₂又はSHと同一原子上にない)；

(iv) R'''はアルキル又は置換アルキルである (R'''が存在しつつR'が水素であるとき、R''は水素、ヒドロキシ、ハロ、チオ、シアノ及びアミノ以外である)；

(v) 各Rは独立して水素、アルキル、置換アルキル及びアリールからなる群より選択される；

(vi) nは1～5の整数である ((C)_nにおける少くとも1つの炭素は置換基としてアルキル又はヒドロキシ以外を有し、Zに隣接する(C)_nはR'をしてアミノ、SH、CN又はヒドロキシ以外を有している)；

(vii) ZはO、NR、S、SO、SO₂、PO₂R及びPORからなる群より選択される；

(viii) ヒドロキシ、アミノ、シアノ及びチオールからなる群より選択される1つの置換基を有した炭素はいずれも、二置換されるとき、水素、アルキル及びアリールからなる群より選択される他の置換基を有している (この置換基はR'又はR''のいずれでもよい)；と

b) その製薬上許容されるキャリア

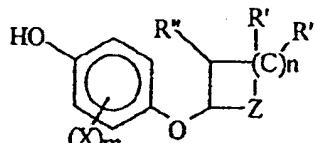
を含むことを特徴とするスキンライトニング組成物。

【請求項2】 活性剤が4-[(1-エトキシエチル)オキシ]フェノール、4-[(テトラヒドロ-2H-チオオキシ]フェノール、4-[(テトラヒドロ-2H-チオオキシ]フェノールからなる群より選択される。

ビラン-2-イル)オキシ]フェノール、2-フルオロ-4-[(テトラヒドロ-2H-ビラン-2-イル)オキシ]フェノール、4-[(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシ]フェノールからなる群より選択される。20 請求項1に記載のスキンライトニング組成物。

【請求項3】 下記構造を有するスキンライトニング活性化合物：

【化2】



〔上記式中：

30 (i) 各Xは独立してF、Cl、Br、C₁-C₄アルキル、OR、OCOR、COR、CONRR、COOR、CN、SR、SO₃R、SO₂R及びNRRからなる群より選択される (Xはフェノールヒドロキシに対してオルト位にあるとき、ヒドロキシ、アミノ又はチオ以外である)；

(ii) mは0～4の整数である；

(iii) 各R'及びR''は独立して水素、ハロ、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀置換アルキル、アリール、OR、OCOR、COR、CONRR、COOR、OCR

40 ROR、CRROR、CN、SR、NRRからなる群より選択される (少くとも1つのR'は水素である)；

(iv) 各Rは独立して水素、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀置換アルキル及びアリールからなる群より選択される；

(v) nは1～5の整数である (Zに隣接するいずれの(C)_nもR'をしてアミノ、SH、CN又はヒドロキシ以外を有している)

(vi) ZはNR、S、SO、SO₂からなる群より選択される；

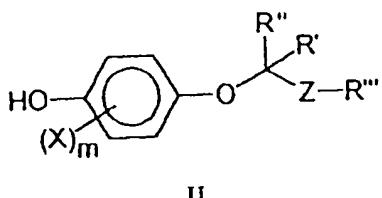
50 (vii) 1つの置換基としてヒドロキシ、アミノ、シアノ

又はチオールを有する炭素はいずれも、二置換されるとき、水素、アルキル、置換アルキル及びアリールからなる群より選択される他の置換基を有している（この置換基はR'又はR''のいずれでもよい）；

(viii) ハロ又はシアノは、それがR'又はR''として現れるとき、ヒドロキシと同一炭素上にない]。

【請求項4】下記構造を有するスキンライトニング活性化合物：

【化3】



〔上記式中：

(i) 各Xは独立してハロ、アルキル、アリール、OR、OCOR、COR、CONRR、COOR、CN、SR、SOR、SO₂R、SO₃R及びNRRからなる群より選択される（Xはフェノールヒドロキシに対してオルト位にあるとき、ヒドロキシ、アミノ又はチオ以外である）；

(ii) mは0～4の整数である；

(iii) 各R'及びR''は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、OCOR、COR、CONRR、COOR、OCRRO、CROROからなる群より選択される（R'が水素であるとき、R''は水素以外である）；

(iv) R'''はアルキル又は置換アルキルである；

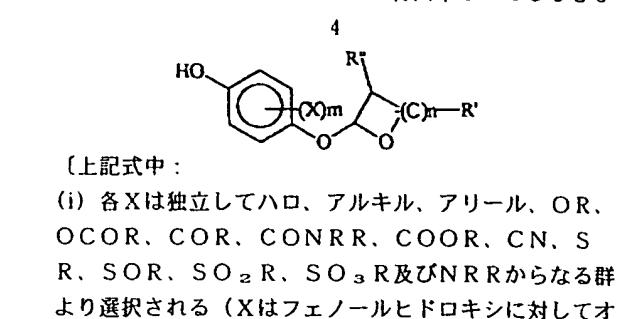
(v) 各Rは独立して水素、アルキル、置換アルキル及びアリールからなる群より選択される；

(vi) ZはO、NR、S、SO、SO₂、PO₂R及びPORからなる群より選択される；

(vii) 1つの置換基としてヒドロキシ、アミノ、シアノ又はチオールを有する炭素はいずれも、二置換されるとき、水素、アルキル、置換アルキル及びアリールからなる群より選択される他の置換基を有している]。

【請求項5】下記構造を有するスキンライトニング化合物：

【化4】



〔上記式中：

(i) 各Xは独立してハロ、アルキル、アリール、OR、OCOR、COR、CONRR、COOR、CN、SR、SOR、SO₂R、SO₃R及びNRRからなる群より選択される（Xはフェノールヒドロキシに対してオルト位にあるとき、ヒドロキシ、アミノ又はチオ以外である）；

(ii) mは0～4の整数である；

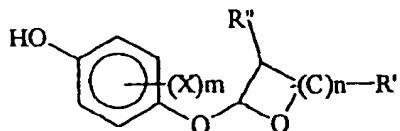
(iii) 各R'及びR''は独立して水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、アリール、OR、OCOR、COR、CONRR、COOR、CN、SR及びNRRからなる群より選択される（(C)nにおける少くとも1つの炭素は水素としてR'を有し、約3以内のR'だけは水素以外である；ハロは、それが現れるとき、ヒドロキシ、NH₂又はSHと同一炭素上にない）；

(iv) 各Rは独立して水素、アルキル及びアリールからなる群より選択される；

(v) nは1～5の整数である（(C)nにおける少くとも1つの炭素は置換基としてアルキル又はヒドロキシ以外を有し、Oに隣接する(C)nはR'をしてアミノ、SH、CN又はヒドロキシ以外を有している）。

【請求項6】下記構造を有する：

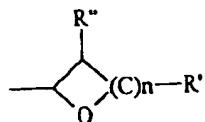
【化5】



〔上記式中：

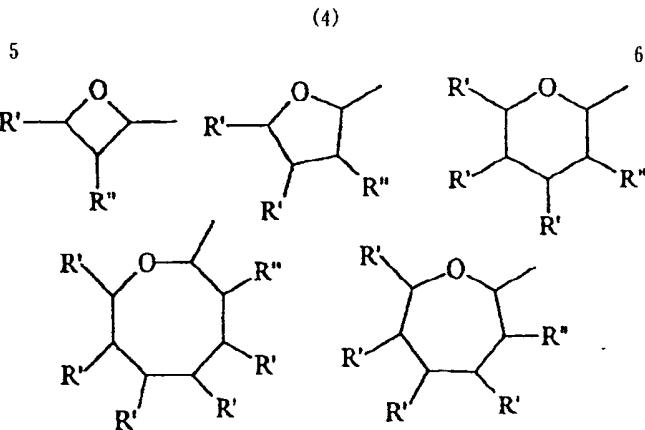
(i) 下記部分：

【化6】



は

【化7】

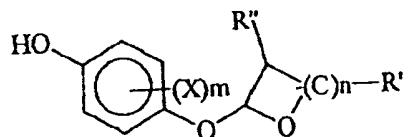


からなる群より選択される；

- (ii) R'' はヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、F、C I、Br、CNである； (iii) 各 R' は独立して水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、アリール、OR、OCOR、COR、CONRR、COOR、OCRRO R、CRROR、CN、SR 及びNRR からなる群より選択される（環内におけるOと同一原子上にある R' は水素、アルキル、ハロアルキル及びアリールから選択される）；
- (iv) 各Rは独立して水素、アルキル及びアリールからなる群より選択される）、請求項5に記載のスキンライトニング化合物。

【請求項7】下記構造を有する：

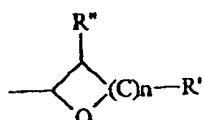
【化8】



〔上記式中：

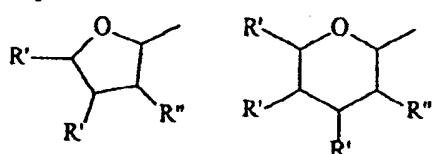
- (i) 下記部分：

【化9】



は

【化10】



からなる群より選択される；

- (ii) R'' はヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、F、C I、Br、CNである； (iii) 各 R' は独立して水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、アリール、OR、OCOR、COR、CONRR、COOR、OCRRO R、CRROR、CN、SR 及びNRR からなる群より

選択される（環内におけるOと同一原子上にある R' は水素、アルキル、ハロアルキル及びアリールから選択される）；

- (iv) 各Rは独立して水素、アルキル及びアリールからなる群より選択される）、請求項5に記載のスキンライトニング化合物。

【請求項8】スキンライトニング活性剤が少くとも約2 mcg/cm² /hのJ_{max} を有する、請求項1又は2に記載の

20 スキンライトニング組成物。

【請求項9】哺乳動物スキンライトニング用の組成物を製造することに関する、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物の用法。

【請求項10】約30～約750 mcg/皮膚cm² の化合物を送達する哺乳動物スキンライトニング用の局所組成物を製造することに関する、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物の用法。

【発明の詳細な説明】

【0001】技術分野

30 本発明はスキンライトニング(skin lightening)の分野に関する。特に、本発明は新規スキンライトニング組成物と、哺乳動物でスキンライトニングを行うために本組成物を用いる方法に関する。

【0002】発明の背景

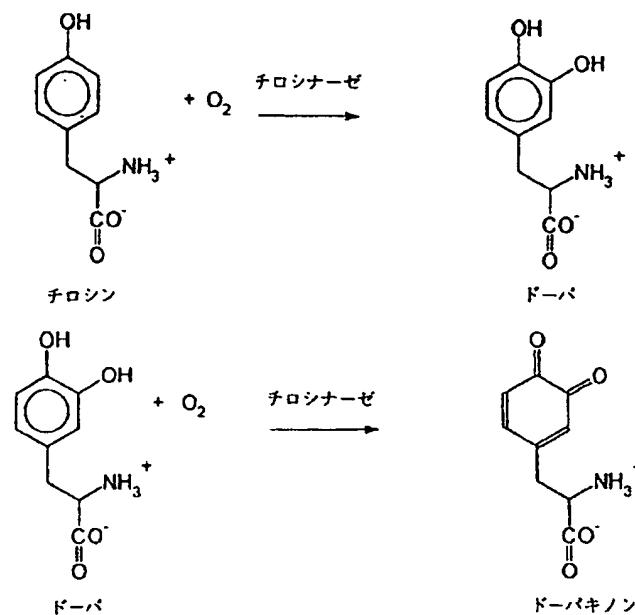
スキンライトニングは、特にアジア系人種で重要なスキンケニアーズである。これには基礎皮膚色調の全体的ライトニングと色素過剰障害がある。メラニンの形成に関する酵素チロシナーゼを欠乏又は欠損させる状態は色素沈着の喪失、例えば白斑症を起こすことが通常知られている。逆に、チロシナーゼの阻害はメラニン形成の阻害によりスキンライトニングを行いうらしいことが知られている。King, R. A. 及びC. G. Summers, Dermatologic Clinics, Vol. 6, pp. 217-227 (1988) 参照。

【0003】チロシナーゼは表皮メラニン細胞中のメラノソーム内に存在し、チロシンからメラニンの形成に関するステップを触媒する。Goldsmith, L. A., Physiology, Biochemistry and Molecular Biology of the Skin, Oxford University Press, pp. 873-903 (N.Y. 1991) 参照。

チロシナーゼは（チロシンヒドロキシラーゼとして）チロシンのヒドロキシル化と、（ドーパオキシダーゼとし

て) ドーバ (DOPA) からドーバキノンへの酸化を触媒する。

*



チロシナーゼの活性部位への阻害剤の結合はメラニン形成減少を起こす。一般的にはProta, G., Melanins and Melanogenesis, Academic Press, Inc. (San Diego, 1992) 参照。当業界ではあるチロシナーゼ阻害剤を製造した。しかしながら、いかなる組成物中のいかなる活性剤も、特に（医薬又は化粧いずれの目的であれ）局所適用に用いられた場合に、効力的で、生物学的利用能があつて、光、空気又は皮膚に暴露されたときに安定でなければならないことは、当業界でよく認識されている。製品が不安定であるならば、その活性剤の分解産物は無害でなければならぬ。

【0004】現在、ヒドロキノン、コウジ酸及びアルブチンを含めたいくつかのチロシナーゼ阻害剤が市場に出ている。しかしながら、これら製品の各々には欠点がある。例えば、コウジ酸及びアルブチンは下限に近いチロシナーゼ阻害剤であり、しかもさほど生物学的利用能がなく、このためそれらは下限に近い効力をすぎない。もう1つの例、ヒドロキノンは空気、光及びチロシナーゼ自体により酸化される。ヒドロキノンのこれら酸化産物は皮膚刺激（及びおそらく細胞毒性）と色素沈着リバウンド（即ち、最初色が薄くなり、その後色が濃くなる）に関与していた。

【0005】したがって、コウジ酸又はアルブチンより

30

も効力がある更に有効なスキンライトニング剤を提供する必要性がある。加えて、光、空気及びチロシナーゼによる酸化に抵抗し、このため皮膚刺激を起こすことがある副産物の形成を避ける安定なチロシナーゼ阻害剤を提供する必要性がある。これらのより高い生物学的利用能及び効力の阻害剤の利点は、皮膚刺激のない顕著なライトニング効果である。他のありうる効果には使い易さ、改善された貯蔵寿命及び適用頻度減少がある。本発明の目的はこのような化合物及び組成物を提供することである。

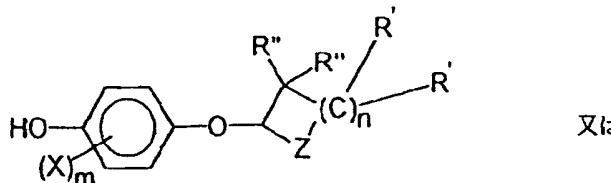
【0006】発明の要旨

本発明は哺乳動物でスキンライトニングを行う化合物及び組成物と、それらの使用方法に関する。これらの化合物及び組成物は酸化に対する安定性を有した組成物を提供し、多くの現存組成物にまさる安定性利点を示す。加えて、我々は、これらの化合物及び組成物が従来の多くの化合物及び組成物よりもチロシナーゼを阻害し、しかも生物学的利用能が高く、このためそれらが従来のものよりも効力が高いことを発見した。

【0007】具体的には、本発明は、下記構造を有したスキンライトニング用の組成物及び化合物に関する：

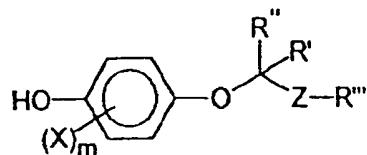
【化12】

40



又は

式 I



式 II

上記式中：

- (i) 各Xは独立してハロ、アルキル、置換アルキル、アリール、OR、OCOR、COR、CONRR、COO R、CN、SR、SOR、SO₂R、SO₃R及びNR Rからなる群より選択される（このXがフェノールヒドロキシに対してオルト位で結合しているとき、Xはヒドロキシ、アミノ及びチオ以外である）；
- (ii) mは0～4の整数である；
- (iii) 各R'及び各R''は独立して水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、アリール、OR、OCOR、OCR ROR、COR、CR (OR) OR、CONRR、CO OR、CRROR、CN、SR及びNR Rからなる群より選択される（ハロは、それが現れるとき、ヒドロキシ、NH₂又はSHと同一原子上にない）；
- (iv) R'''はアルキル又は置換アルキルである（R'''が存在しつつR'が水素であるとき、R''は水素、ヒドロキシ、ハロ、チオ、シアノ及びアミノ以外である）；
- (v) 各Rは独立して水素、アルキル、置換アルキル及びアリールからなる群より選択される；
- (vi) nは1～約5の整数である（(C)_nにおける少くとも1つの炭素は置換基としてアルキル又はヒドロキシ以外を有し、Zに隣接する(C)_nはR'をしてアミノ、SH、CN又はヒドロキシ以外を有している）；
- (vii) ZはO、NR、S、SO、SO₂、PO₂R及びPORからなる群より選択される；
- (viii) ヒドロキシ、アミノ、シアノ及びチオールからなる群より選択される1つの置換基を有した炭素はいずれも、二置換されるとき、水素、アルキル及びアリールからなる群より選択される他の置換基を有している（この置換基はR'又はR''のいずれでもよい）。

【0008】特に、本発明には、これら化合物の薬学上許容される塩、他のエナンチオマー又は立体異性体を含まない又はそれと混合された立体異性体及びエナンチオマーと、その製薬上許容されるキャリアと一緒にしたこのような化合物が含まれる。

【0009】本発明は、安全有効量の本スキンライトニ

ング活性剤を含んだ組成物を哺乳動物の皮膚に投与することによる、哺乳動物スキンライトニング方法にも更に関する。

【0010】発明の具体的な説明

我々は本発明の化合物及び組成物が哺乳動物でスキンライトニングすることを意外にも発見した。更に、我々は

これらの化合物が酸化に対して改善された安定性を有し、従来のものよりも生物学的利用能及び効力が高いことを意外にも発見した。本発明はいかなる特定の作用メカニズムにも制限されないが、メラニンの形成に重要な酵素チロシナーゼの阻害により働くと考えられる。このメカニズムにおいて、活性化合物の生物学的利用能及びそれによるチロシナーゼの阻害から効力を予想しうる。

【0011】本明細書で用いられる“アルキル”とは、直鎖、分岐鎖又は環状；置換又は非置換；飽和、一不飽和（即ち、炭素鎖に1つの二重又は三重結合）又は多不

飽和（即ち、炭素鎖に2以上の二重結合、炭素鎖に2以上の三重結合、炭素鎖に1以上の二重及び1以上の三重結合）である炭素含有鎖を意味する。他で指摘されないかぎり、アルキルは好ましくは下記のとおりである。好ましいアルキルは直鎖又は分岐鎖、更に好ましくは直鎖である。好ましいアルキルは一、二又は三置換あるいは非置換、最も好ましくは非置換である。好ましいアルキルは飽和又は一不飽和であり、そうであるならば、好ましくは二重結合で一不飽和されている；更に好ましくはアルキルは飽和されている。好ましいアルキルはC₁～C₁₀、更に好ましくはC₁～C₄、更により好ましくはメチル、エチル及びt-ブチル、更に一層好ましくはメチル及びエチル、最も好ましくはメチルである。このように、“置換アルキル”という用語はアルキルの定義の中に含まれる。好ましいアルキル置換基（即ち、アルキル上の置換基）にはハロ、アリール、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ（一及び二置換アミノを含む）、チオール及び置換チオールとトリフルオロメチルがある。更に好ましいアルキル置換基はハロ及びアリールである。このため“ハロアルキル”も

“アルキル”の中に含まれ、それにはトリフルオロメチル

ル、1, 1, 1-トリフルオロエチル、1-クロロエチル、3-クロロベンチル、プロモメチル等があるが、それらに限定されない。

【0012】本明細書で用いられる“アルコキシ”という用語には、酸素を介して分子に結合された上記アルキル基を含む。このため、アルキルにはC₁ - C₁₀アルキルオキシを含むだけでなく、メチレンジオキシ、エチレンジオキシと他の類似二官能性又は多官能性アルコキシ置換基のような種も含む。これらの多官能性置換基は分子中で様々な位置に結合して、架橋種を形成することができる。例えば、ジオキソラン類、ジオキサン類等のような種が特に考えられる。

【0013】本明細書で用いられる“ハロ”とはF、Cl、Br及びIを意味する。好ましい“ハロ”はF、Cl及びBr、更に好ましくはF及びCl、最も好ましくはFである。

【0014】本明細書で用いられる“アリール”とは、非置換又は置換の芳香族環を意味する。好ましいアリールはフェニル又はナフチル、特にフェニルである。好ましいアリールは一、二、三置換又は非置換であり、更に好ましいアリールは一置換又は非置換であり、最も好ましくは非置換である。好ましいアリール置換基にはアルキル、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ニトロ及びトリフルオロメチルがある。更に好ましいアリール置換基はアルキル及びハロである。最も好ましいアリールは非置換であり、このためフェニルである。

【0015】本明細書で用いられるいすれの要素、原子又は基の名称でもそのすべての放射性同位元素を考えている。したがって、水素にはジューテリウム及びトリチウムを含み、同様にヒドロはジューテロ等を含む。本明細書で用いられる“薬学状許容される塩”にはNa⁺、K⁺、Ca⁺⁺、Mg⁺⁺、Al₂(OH)₅⁺、NH₄⁺、(HOCH₂CH₂)₃NH⁺、(CH₂CH₂)₃NH⁺、(CH₃CH₂)₄N⁺、C₁₂H₂₅(CH₃)₃N⁺及びC₁₂H₂₅(C₅H₄N)₃N⁺等がある。一部の塩は対イオンとして界面活性剤を含んでいてもよいことが、この定義から理解される。好ましい塩にはNa⁺、K⁺、NH₄⁺及び(HOCH₂CH₂)₃NH⁺がある。更に好ましい塩にはNa⁺及びNH₄⁺がある。

【0016】本明細書で用いられる“局所適用”とは、皮膚外面上に直接塗るか又は広げることを意味する。本明細書で用いられる“薬学上許容される”とは、その用

語が使われている塩、薬物、薬剤又は不活性成分が、妥当な利益／危険比で釣り合って、過度の毒性、不適合性、不安定性、刺激、アレルギー反応等なしに、ヒト及びそれより下等の動物の組織との接触使用に適していることを意味する。

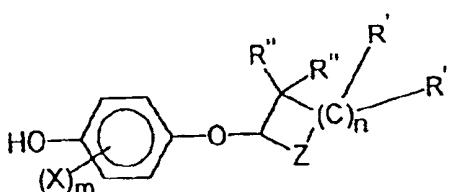
【0017】本明細書で用いられる“安全有効量”とは、健全な医療判断の範囲内で、(妥当な利益／危険比において)治療される症状を有意に改善する上で十分だが、重度の副作用を避ける上で十分に低い化合物又は組成物の量を意味する。化合物又は組成物の安全有効量は、治療される具体的な症状、治療される患者の年齢及び身体条件、症状の重篤度、治療期間、併用療法の性質、用いられる具体的な化合物又は組成物、利用される具体的な製薬上許容されるキャリアと、担当医の知識及び熟練に属する同様のファクターに応じて変わる。

【0018】本明細書で用いられる“色素過剰障害”とは、高メラニン含有率を有する局所部分を意味する。これらの例には年齢斑、黒皮症、しみ、そばかす、炎症後色過剰、日焼け色素沈着斑点等があるが、それらに限定されない。本明細書で用いられる“スキンライトニング”とは、基礎皮膚色調の全体的ライトニングと、年齢斑、黒皮症、しみ、そばかす、炎症後色過剰、日焼け色素沈着斑点を含む色素過剰障害のライトニングのうち1以上を含めて、皮膚でメラニンを減少させることを意味する。

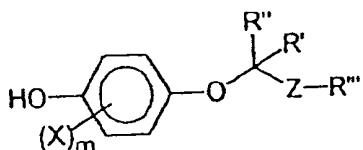
【0019】本明細書で用いられる“スキンライトニング剤”とは、下記のような活性剤又はその薬学上許容される塩を意味する。本明細書で用いられるすべてのパーセンテージは、他で指摘されないかぎり、重量による。

【0020】活性剤
本発明は安全有効量の下記構造を有する化合物：

【化13】



式I



式II

又はその薬学上許容される塩を皮膚に投与することによる哺乳動物スキンライトニングに関する。上記構造において、各Xは独立してハロ、アルキル、アリール、OR、OCOR、COR、CONRR、COOR、CN、SR、SOR、SO₃R、SO₂R及びNRRからなる群より選択される；各Xは好ましくは独立してハロ、アルキル、ハロアルキル、置換アルキル、OR及びOCORからなる群より、更に好ましくはF、Cl、Br、メチル、OH、OCH₃及びOCOCH₃からなる群より選択される。加えて、XがSH、NH₂又はOHであって、フェノールヒドロキシに対してオルト位の炭素に結合しているとき、このような置換基は分子を酸化させやすくし（従来の一部化合物では普通の問題）、このためこれらの置換基がこの配置をとる種は、それらが不安定な活性剤を形成するのであれば、本発明の一部であるとは考えられない。

【0021】上記構造において、各Rは独立して水素、アルキル、置換アルキル及びアリールからなる群より選択され、好ましくは水素又はアルキルである。上記構造において、mは0～4、好ましくは0～2の整数であり、更に好ましくは0又は1である。勿論、mが0であるとき、アリール環は非置換である。上記構造において、各R'及びR''は独立して水素、ハロ、アルキル、置換アルキル、アリール、OR、OCOR、OCRRO、COR、CONRR、CROR、COOR、SR、NRR及びCNからなる群より選択される。R'は好ましくは水素、ハロ、ハロアルキル、アリール及びアルキルからなる群より選択される。式Iの化合物において、R'は更に好ましくはC₁～C₃アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ又は水素、更に一層好ましくはH、F、Cl、Br又はメチルである。式IIの化合物において、R'は好ましくは水素又はアルキル、更に好ましくは水素である。R''は好ましくは水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、置換アルキル、OR及びOCORからなる群より選択され；式Iの化合物において、R''は更に好ましくはH、F、Cl、Br、メチル、OH、OCH₃及びOCOCH₃からなる群より選択され；式II

の化合物において、R''は好ましくはC₁～C₃アルキルあるいはメトキシ、アセトキシ、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ又はブロモで置換されたC₁～C₃アルキルである。

【0022】式Iの化合物において、約4以下、好ましくは3以下、最も好ましくは2以内のR'及びR''は水素以外である。このケースにおいて、最も好ましい置換基はヒドロキシ、ハロ、シアノ及びアルキルである。しかしながら、分子を不安定にするヒドロキシ、チオール、シアノ又はいずれか他の置換基のとき、これらはZと同一の炭素に結合されない。R'が環内でZに隣接する炭素に結合しているとき、R'はアルキル、置換アルキル、アルコキシ又は水素であることが好ましい。このため、ある基は本質的に不安定な分子とするように配置されることがないことは明らかである。当業者であれば、ある置換基がこの理由からある特定の配置では現れないよう特定されることを、直ちに理解するであろう。例えば、いずれかの炭素がgem-ヒドロキシ置換基、ヒドロキシ及びNH₂、ヒドロキシ及びSH、gem-SH又はgem-NH₂を有して、このような化合物が本質的に不安定である場合には、これらの化合物及びそれらの組成物は本発明の一部であると考えられない。同様に、α-ハロヒドロキシ等がその種を本質的に不安定にする場合にも、この種は本発明の一部であると考えられない。しかしながら、これらの事項に留意すれば、種が貯蔵時と送達又は適用時に組成物中で分解に対してほどほどに耐性であるならば、それらは本質的に不安定というわけではない（即ち、安定である）ことが当業者により理解される。

【0023】上記構造において、nは1～5の整数、好ましくは2又は3である。上記構造において、ZはO、NR、S、SO、SO₂、POR及びPO₂Rからなる群より選択され、更に好ましくはO又はSである。上記構造において、R'''はアルキル又は置換アルキル；好ましくは非置換アルキルあるいはハロ、アリール、COR、CONRR、ヒドロキシ又はアルコキシで置換されたアルキル；更に好ましくはメチル、CF₃あるいは

15

F、C1、Br、CF₃又はOCH₃で置換されたC₁-C₄アルキルである。

【0024】本発明の化合物は活性剤そのものの形及び活性剤の塩(即ち、化粧品上又は薬学上許容される塩)の形双方で有用であり、双方の形が本発明の範囲内に属する。塩の方が一部のケースでは使用上都合よい形であり、実際に塩形の使用は本質的に活性剤そのものの使用に等しい。都合に加えて、塩は活性剤の溶解、局所送達等を助ける。塩を製造するために使用できる好ましい部分には、遊離塩基と混合されたときに、薬学上又は化粧品上許容される塩、即ち遊離形に固有の有益な性質が対イオンに起因する副作用により損われないような塩の普通用量のとき対イオンが動物に比較的無害である塩を生じる部分がある。本発明の範囲内にある適切な許容される塩は、活性剤のpKaに依存して、他の無機酸及び有機酸、又は無機塩基及び有機塩基から得られる塩である。上記のような塩基は塩の製造上好ましい。これらの塩は常法で、例えば適切な対イオン又は対イオン前駆体(例えば、非プロトン化塩基又はプロトン化酸;これはイオン化せず、このため可溶性である)を含有した水性アルコール溶液に遊離分子を溶解させてから、得られた塩を溶液蒸発により単離するか、遊離分子と対イオン又は対イオン前駆体を有機溶媒中で反応させるか(そのケースでは、塩は直接分離するか、第二有機溶媒で沈殿させるか、又は溶液の濃縮により得られる)、あるいは現存する他の方法により製造される。例えば、塩が精製、同定の目的のみで形成されるとき、あるいはそれがイオン交換操作により医薬上許容される塩を製造する上で中間体として又はエナンチオマーもしくは立体異性体を精製するための手段として用いられるときのように、特定の塩自体が中間生成物としてのみ望まれる場合であっても、すべての塩は遊離形の活性剤の供給源として有用である。

【0025】本発明の化合物は立体異性体として存在でき、化合物のその記載自体にはすべての立体異性体及びその混合物を含むことが理解される。更に、当業者であれば選択的合成方法を用いて望ましい立体異性体を選択的に製造できることが理解される。これらの方法には(限定されないが)(動力学的vs熱力学的に好ましい生成物を製造するための)温度コントロール、(プロキラル分子であっても、他方より一方の立体異性体の製造を促進する)選択的触媒及び/又はキラル溶媒、キラル補*

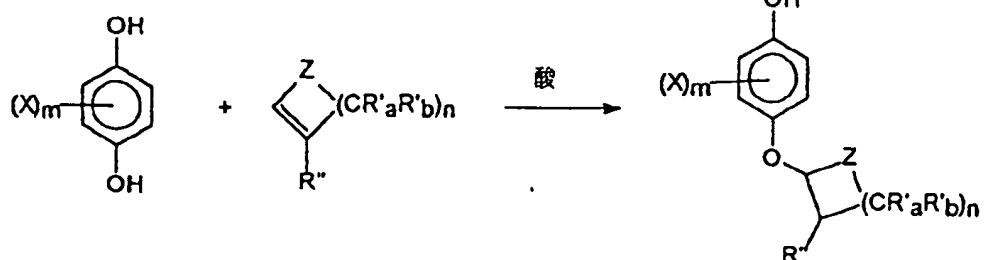
16

*助剤、特定反応の選択等を含む。(限定されないが)キラル対イオン(例えば、酒石酸及び他のキラルアニオン又はカチオン)を用いる塩の製造、キラル溶媒(例えば、sec-ブタノール)の使用、立体選択性クロマトグラフィーの使用等を含めて、キラル混合物の分離のための方法が存在していることも知られている。立体異性体のこのような選択は、一方の立体異性体が他方より活性であるときにしばしば有利である。このため、立体異性体の混合物と、他の立体異性体を実質上含まない1種以上の立体異性体を有することも、本発明の範囲内である。例えば、本発明の1つの化合物の一方の立体異性体は他方の立体異性体よりもチロシナーゼを阻害することが知られており、このため当業者はチロシナーゼを多く阻害すること以外すべての他の性質が同等である立体異性体で治療の必要な哺乳動物を治療する方を好むことが当然であり、しかも考えられる。

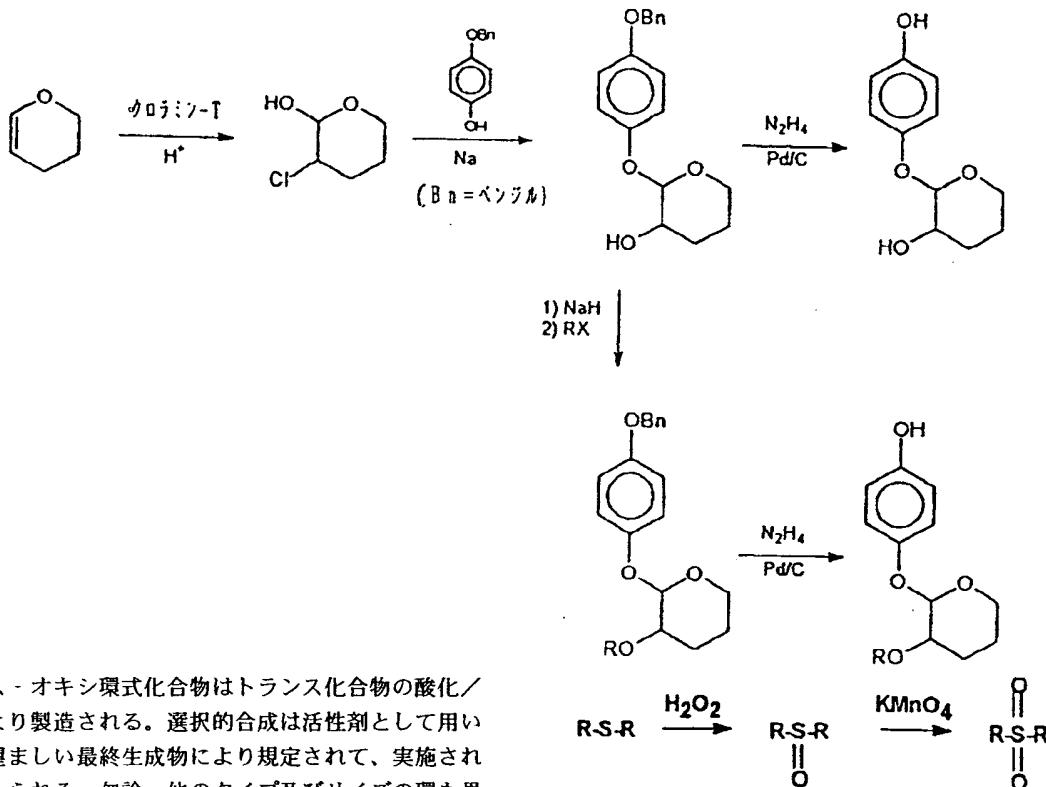
【0026】加えて、本発明の化合物はエナンチオマーとして存在することも認識されている。立体異性体と同様の事項がエナンチオマーにもあてはまるため、実施者はチロシナーゼをより良く阻害すること以外すべての他の性質が同等であるエナンチオマーで治療の必要な哺乳動物を治療する方を好むことが予想される。このため、エナンチオマーの混合物と、他のエナンチオマーを実質上含まない1種のエナンチオマーを有することも、本発明の範囲内である。望ましい生成物を得る上で反応条件に多少の変更を加えることが有機化学の熟練者の技術的範囲内にあることも明らかである。例えば、反応の温度/圧力を調整すること、望ましい物質の収率を最大にするため後処理条件を調整すること、反応時間の延長等は収率を増加させるために用いられる戦略であるが、望ましい分子の合成に成功する上ではたいてい重要でない。加えて、好ましい反応剤の選択はいかなる所定の反応においても通常選択の問題であり、例えば他方よりも一方の酸の選択は、反応剤をプロトン化するために用いられるとき、合成の成功上重要であるわけでも、又は熟練者の技術的範囲外にあるわけでもない。

【0027】下記又はそれ以外における本発明の化合物の製造方法において、置換が明示されていない炭素はいずれも適切な数の水素を有している。Zが酸素である環式ヘテロ環を有した化合物は、便宜上、下記のようにエノール・エーテル合成により製造される。

【化14】



【0028】加えて、立体化学上のバリエーションが様々な合成法を利用することにより行える。例えば、その場で製造されるピランの α 、 β -エポキシドはトランス-ヒドロキシ化合物を製造するために求電子条件下で反*



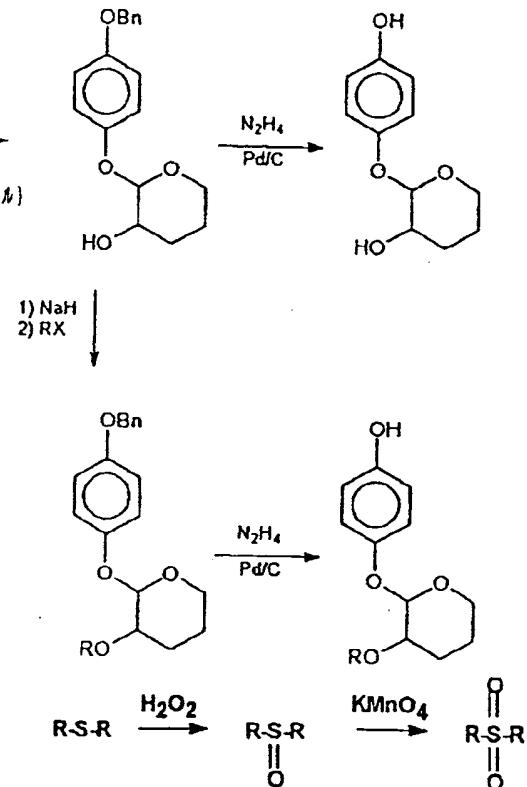
類似シス-オキシ環式化合物はトランス化合物の酸化/還元により製造される。選択的合成は活性剤として用いられる望ましい最終生成物により規定されて、実施されると考えられる。勿論、他のタイプ及びサイズの環も異なる出発物質で類似方法を用いて扱える。

【0029】ZがNRであるヘテロ環を有した化合物は、公知の方法により(Cf. Hanessian, S. (1965) Chemistry and Industry, 1296-1297; Heathcock, C.H., Norman, M. H. 及び Dickman, D. A. (1990), J. Org. Chem., 55, 798-811; Shono, T., Matsumura, Y., Onomura, O. 及び Yamada, Y. (1987), Tetrahedron Letters, 28, 4073-4074) 及びZがOである化合物の場合と類似した方法により製造される。Zがイオウであるヘテロ環を有した化合物はGiovani, E., Napolitano, E. 及び Pelosi, P. (1993), Gazzetta Chimica Italiana, 123, 257-260 の方法と類似させて製造できる。次いで得られたチオエーテルは、過酸化物、PCC、KMnO₄等のような既知酸化試薬を用いてスルホキシドに、その後スルホンに酸化することができる。

【化16】

*応(又はトラップ)させることができる。ヒドロキシ、メトキシ、アシリオキシ等を有するトランス-オキシ環式活性剤は、下記方法に類似させて製造できる：

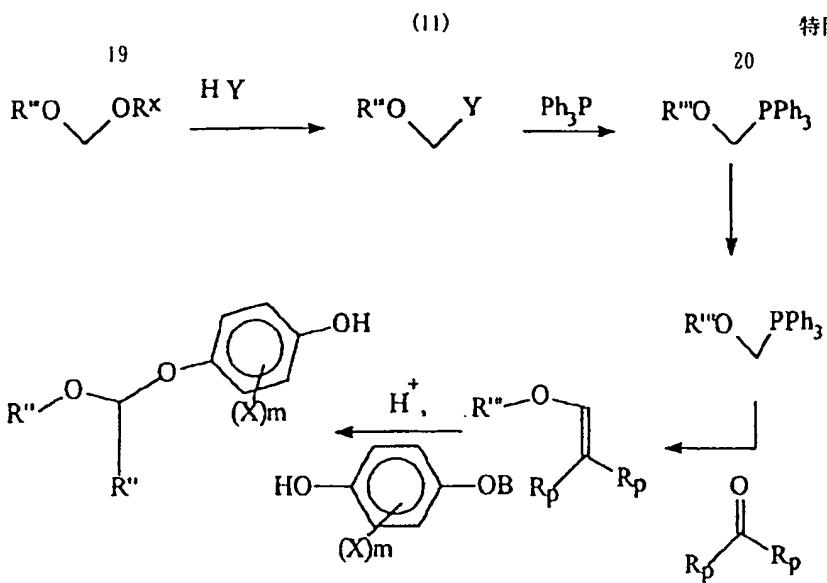
【化15】



チオエーテル スルホキシド スルホン
Z = PO₂R 及び POR の化合物は既知化学と類似させて製造される(Cf. Inokawa, S., Kitagawa, H., Kuniaki, S., Hiroshi, Y. 及び Ogata, Y. (1973), Carbohydrate Research, 30, 127-132; Hanaya, T., Nobuyuki, S., Yamamoto, H., Amour, M-A 及び Hogg, A. M. (1990), Bull. Chem. Soc. Jpn., 63, 421-427)。本発明のこれらの化合物を製造するために選択される出発物質は公知であるか、又は既知方法により製造される。その物質が選択されると、このような化合物は既知化学により製造及び扱われる。

【0030】非環式基を有する化合物はいくつかの方法により製造される。R'が水素、ZがO又はSである化合物の好ましい製造方法には以下がある：

【化17】



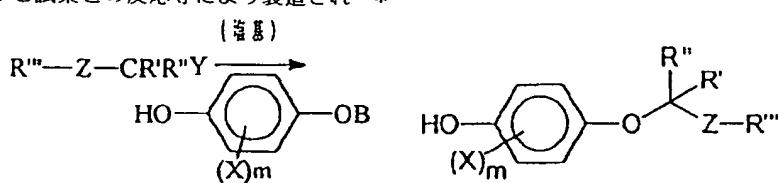
上記において $\text{OR}'\text{X}$ はアニオンで置換される基であり、Bは保護基（blocking group）であり、Yは脱離基であり、Phはアリールであり、各 $\text{R}'\text{p}$ は独立して R'' の前段階の基であって、そのときに R'' は $\text{CR}'\text{pR}'\text{p}$ である。

【0031】他のビニルエーテル及びチオビニルエーテルはいくつかの既知方法により、例えばケトン又はアルデヒドとウイティッヒ試薬との反応等により製造され＊

る。多くのビニルエーテル及びチオエーテルは既知であるか又は市販されており、これらは上記最終反応ステップで有用であって、このため望ましい活性生成物を作ることも予想される。

20 【0032】 R'' がメチルである化合物は下記経路により製造される：

【化18】

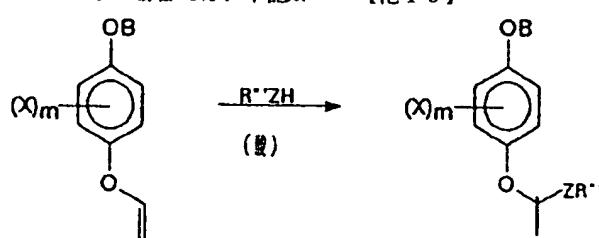


上記においてYはトシリル、ハロ等を含めた脱離基である。

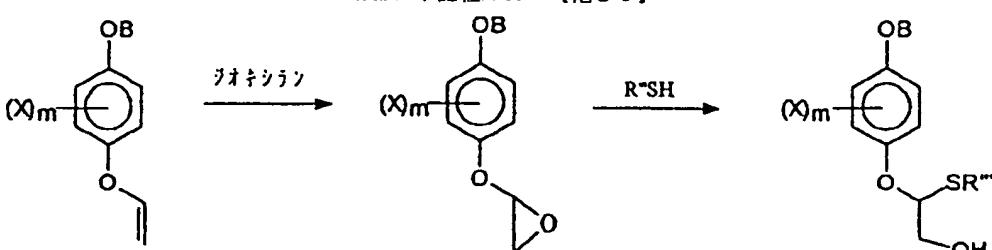
【0033】ZがO、NR又はSである場合には、下記＊

※と類似した方法が本発明の化合物を製造するために用いられる：

【化19】



【0034】この合成法はほぼいかなる R''' にも有用である。 R'' がヒドロキシメチレンである場合、下記経路に類似した方法が好ましい：



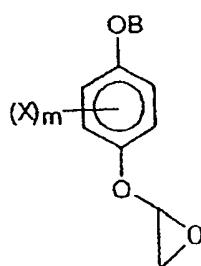
【0035】m-クロロ過安息香酸（MCPBA）等を含めた他のエポキシ化剤も第一ステップで使用できる。

【化20】

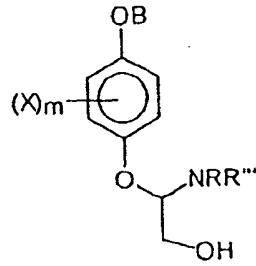
【化21】

Z がO又はNRである場合、化合物は先の経路と類似さ

21



22



上記において $RR'''NH$ は強酸の存在下におけるいすれかの二級アミンである。勿論、(上記において B で示された基を用いる) フェノールヒドロキシの保護及び脱保護等は、ベンジル基を用い、後になり炭素担持バラジウム等でその基を還元除去するような、業界容認法により行われる。

【0036】本発明の化合物の構造は、合成方式、元素分析、赤外、核磁気共鳴又は質量スペクトル測定により確認される。反応の経過と生成物の同定及び均一性は、よく薄層クロマトグラフィー (TLC)、高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) 及び融点で調べられる。製造されると、活性化合物のチロシナーゼ阻害活性は標準酵素動力学法により測定される。 K_i 値のインピトロ測定は、酵素の化合物阻害の強度を判断する上で十分に認められたパラメーターである。当業界では他の分子によるチロシナーゼの阻害を示すアッセイについて開示しているが、これらのアッセイは本質的に感度が悪く、典型的には不正確である。

【0037】HPLC の分離能及び蛍光検出の感度を組合せた改良チロシナーゼアッセイが、チロシナーゼ活性及び阻害のより再現性及び感度の高い測定を行うために開発された。このアッセイでは、チロシン、ドーパ及びチロシナーゼの濃度がチロシナーゼの動力学的パラメーターを調べる上で最適にされる。そのアッセイではチロシナーゼで触媒されるチロシンから 3, 4-ジヒドロキシフェニルアラニン (ドーパ) への変換速度 (即ち、チロシンヒドロキシラーゼ活性) を測定する。HPLC では、再現性ある基質定量を行うために、他のアッセイ成分からチロシンを分離する。HPLC・蛍光検出では 0. 1 μM チロシンもの低いチロシン濃度と、0. 1 μM 以下の濃度変化を調べる。この改良アッセイでは阻害強度 (K_i) と酵素阻害剤の阻害タイプ (即ち、競合 vs. 非競合阻害) を優れた再現性及び感度で確実に調べた。このアッセイによれば既知チロシナーゼ阻害剤と新規化合物とを定量的に比較できる。

【0038】チロシナーゼは商業的に得られる。阻害剤の強度 (K_i) 及び阻害タイプを調べる動力学的アッセイは下記のように行い、まとめられる。様々な濃度 (ナノモル～ミリモル) の阻害剤が 0. 5 μM ドーパ含有の pH 7. 0 MOPS 緩衝液 100 mM 中チロシン (1 ~ 50 μM) 及びチロシナーゼ (2 U/ml) の存在下でインキュベートされる。サンプルはチロシンに枯渇について

10

HPLC クロマトグラフィー (スペルコ (Supelco) シアノ分析カラムを用いる) で 0、6、12、18 及び 24 分間に分析する。蛍光検出器 ($\lambda_{\text{excit}} = 260 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{emis}} = 305 \text{ nm}$) がチロシンを検出するために用いられる。 K_i 値及び阻害タイプは、容認されたラインウェーバー・パーク (Lineweaver-Burke) 及びディクソン (Dixon) プロットを用いて、データのグラフ分析から調べる。好ましい化合物に関する阻害値 (即ち、 K_i 値) は標準法により調べ、優れたチロシナーゼ阻害には良好であることが示す。活性剤をチロシナーゼによる酸化について調べたところ、いずれも明らかにチロシナーゼで酸化されない。

20

【0039】活性剤は、光、空気及び水に対する安定性を含めて、安定性に関して溶液及び組成物中で試験される。試験された活性剤はいずれも空気又は光による明らかな酸化を示さなかった。これらの結果に基づき、活性剤が空気又は光により明らかには酸化されない安定な処方方が製造できることが示される。

30

【0040】皮膚浸透値 (J_{\max}) は Kasting ら, 1992 により記載されたような流量式から各例の化合物について予想される。 J_{\max} はビヒクルから皮膚を通る中度親油性溶質の流量として規定される。化合物のパラメーター (例えば、融点、分子量、クロッグ ($c \log P$ (計算された分配係数)) は下記のように流量値を計算するために用いられる:

$$J_{\max} = (D_{\text{lip}} / h_{\text{lip}}) * S_{\text{lip}}$$

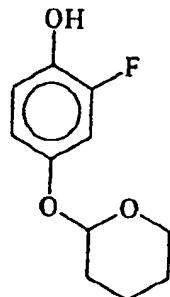
40

上記において、 J_{\max} はバリアを通る最大流量 ($\mu \text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) である。 h_{lip} は角質層脂質バリアの有効厚 (cm) である。 D_{lip} はこのバリアにおける薬物の拡散係数 (cm^2/h) である。 S_{lip} はこのバリアにおける薬物の溶解度 ($\mu \text{g}/\text{cm}^3$) である。このモデルは皮膚を通る化合物の浸透量を予想する。事実、本発明の化合物は、このパラメーター (J_{\max}) に基づくと、アルブチン及びコウジ酸よりも生物学的利用能が高いと予想される。このため、活性剤は酸化、生物学的利用能欠如又は乏しいチロシナーゼ阻害のような従来の化合物に伴うありふれた欠点なしに有効であることが予想される。好ましい化合物は、局所使用されたときに、2 $\mu \text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 以上の J_{\max} を有している。

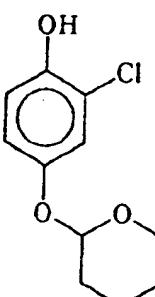
50

【0041】好ましい化合物 (皮膚をよく浸透すると予想され、優れたチロシナーゼ阻害を示す) は、組成物でそれらのインピボ効力を調べるために、スキンライトニ

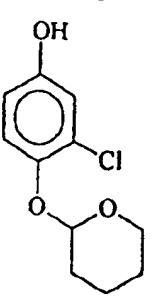
ング効力用の業界容認モデル、色素沈着モルモットで試験する。各モルモットにおいて、2~6つの処理部位（典型的には各 1.6 cm^2 ）が好ましい化合物を含有した組成物で局所処理される（0.1~3%活性剤 $1.00\mu\text{L}$ 、6週間以内にわたり $5\times/\text{週}$ ）。動物は紅斑（即ち、“a”値を用いた赤みの尺度）及び色素沈着（即ち、“L”値を用いた色の薄さの尺度）について視覚的に及びミノルタクロマメーター（Chromameter）（CR-300）で機械的にグレード化する。各週に、動物の処理部位を写真にもとる。視覚及び機械双方の方法による10と、インビボで試験された化合物は明らかな刺激及び色*



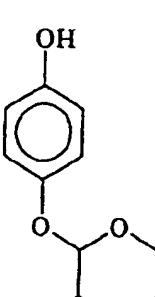
例 I-a
2-フロオロ-4-[（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ]フェノール



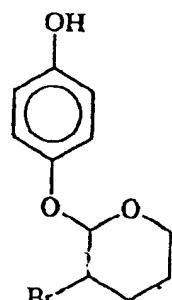
例 II-a
2-クロロ-4-[（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ]フェノール



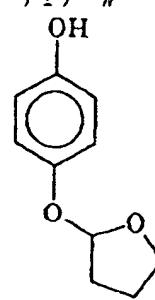
例 II-b
3-クロロ-4-[（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ]フェノール



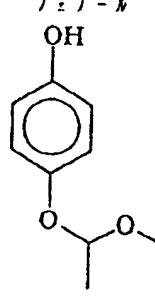
例 II-c-d
4-[（3-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ]フェノール



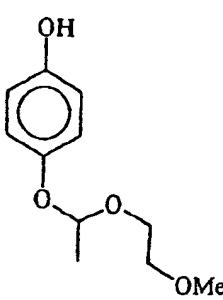
例 III
4-[（3-ブロモテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ]フェノール



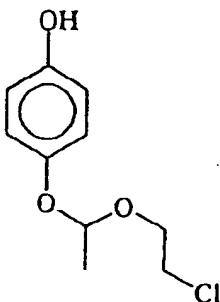
例 IV-a
4-[（テトラヒドロピラン-2-イル）オキシ]フェノール



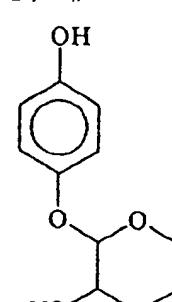
例 IV-b
4-[（1-エキシエチル）オキシ]フェノール



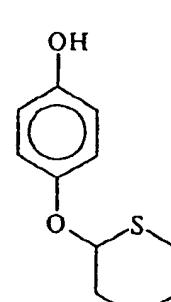
例 IV-c
4-[（1-（2-メトキシエチル）エキシエチル）オキシ]フェノール



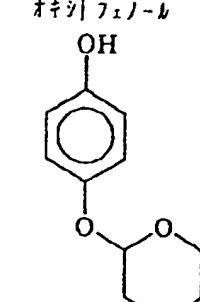
例 IV-d
4-[（1-（2-クロロエチル）エキシエチル）オキシ]フェノール



例 V-a
4-[（3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ]フェノール



例 VI
4-[（テトラヒドロ-2H-チオピラン-2-イル）オキシ]フェノール



例 VII
4-[（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ]フェノール

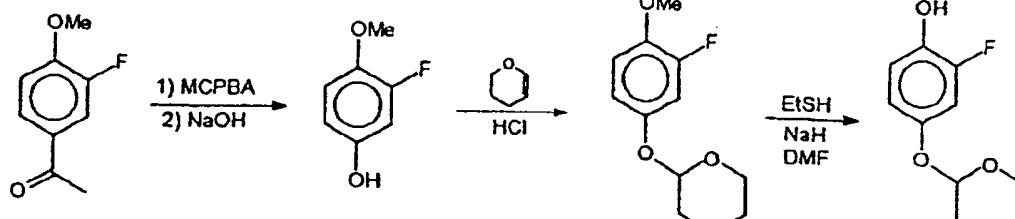
本発明の最も好ましい化合物には4-[（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ]フェノール、4-

*素沈着リバウンドなしにスキンライトニングした。上記結果に基づくと、本発明のスキンライトニング組成物は局部用組成物中に、好ましくは約0.001~約10%の本活性化合物、更に好ましくは約0.01~約8%、更に一層好ましくは約0.1~約5%、最も好ましくは約0.5~約5%の活性化合物を含むことが考えられる。少くとも5%の活性剤を含む本組成物の使用は、実質的ライトニングが望まれる色素過剰障害及び他の領域のライトニングにとり好ましい。

【0042】本発明の好ましい化合物には以下がある：
【化22】

〔(テトラヒドロ-2H-チオピラン-2-イル)オキシ〕フェノール、2-フルオロ-4-〔(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ〕フェノール、4-〔(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシ〕フェノール及び4-〔(1-エトキシエチル)オキシ〕フェノールがある。

【0043】本発明の化合物は既知出発物質を用いて常法により製造される。しかしながら、ある出発物質は新規でもよいが、当業界で知られる方法により作られることも、有機化学の熟練者によれば容易に明らかである。更に、熟練者は一部の反応が望ましくない副反応に関与する反応剤で官能基を保護することにより最もうまく行*



ステップ1 3-フルオロ-4-メトキシフェノール
3'-フルオロ-4'-メトキシアセトフェノン (5.0 g, 29.7 mmol)、m-クロロ過安息香酸 (~50%) (12.8 g, 37.1 mmol) 及びCH₂Cl₂ (150 ml) の攪拌溶液を48時間還流下で加熱したところ、TLC分析 (シリカゲルでCH₂Cl₂) では実質量の出発アセトフェノンが存在していることを示した。m-クロロ過安息香酸 (~50%) (2.0 g, 5.8 mmol) を追加し、その後18時間還流する。この時点では、出発物質が残留していなかった。反応混合液を冷却し、その後5%水性K₂CO₃ (3×200 ml) で洗浄する。洗浄した有機層を真空下で油状物に濃縮し、これをEtOH (18 ml) に溶解する。得られた溶液に5%水性NaOH (5 g) を加え、得られた混合液を室温で1時間攪拌したところ、TLC分析 (シリカゲルでCH₂Cl₂) ではエステルの完全消失を示した。この残渣を脱イオン水 (50 ml) に溶解し、Et₂O (50 ml) で洗浄し、その後濃塩酸の添加でpH 4以下に調整する。水性混合液をEt₂O (3×30 ml) で抽出する。有機層を合わせ、脱イオン水 (2×10 ml) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、その後真空下で濃縮して、生成物4.1 g (97.2%)を得る。更に10 g の3'-フルオロ-4'-メトキシアセトフェノンを同様に反応させて、全部で11.5 g (92.5%)の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーに付して、CH₂Cl₂ (2.0 L) で溶出させる。純粋な分画を合わせ、濾過し、その後真空下で濃縮して、次の変換に適した生成物を得る。

【0046】ステップ2 2-〔(3-フルオロ-4-メトキシ)フェノキシ〕テトラヒドロピラン

3-フルオロ-4-メトキシフェノール (9.2 g, 6.50

*われることを認識している。このような反応の可能性、官能基を保護する保護部分の選択と、このような基が関与する又は関与しない反応の最適化の認識は、熟練者の技術的範囲内に十分属する。

【0044】下記例は本発明を更に説明するために示されているが、本発明をそれに制限するわけではない。

例示化合物の合成

下記例は本発明で有用な化合物の製造について示す。

【0045】例I a

2-フルオロ-4-〔(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ〕フェノール

【化23】

20 4.7 mmol)、濃塩酸 (1滴) 及びCH₂Cl₂ (180 ml) の攪拌溶液に3,4-ジヒドロ-2H-ピランの溶液 (CH₂Cl₂ 50 ml中7.7 g, 91.6 mmol) を5分間かけて加える。反応混合液を室温で2時間攪拌したところ、TLC分析 (シリカゲルでCH₂Cl₂) ではフェノールの消失を示した。反応混合液を4%水性NaOH (2×300 ml) で洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、その後真空下で油状物まで濃縮し、これをヘキサン (3×100 ml) で共蒸留して、次のステップに適した油状物を得る。

【0047】ステップ3 2-フルオロ-4-〔(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ〕フェノール

60%水素化ナトリウム (4.18 g, 105 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (180 ml) の攪拌溶液に0℃ (冰浴) でエタンチオール (6.9 g, 110 mmol) をゆっくり (~5分間) 加える。反応混合液を室温で数分間攪拌して透明な溶液を形成し、その後2-

(〔3-フルオロ-4-メトキシ〕フェノキシ)テトラヒドロピラン (14.0 g, 61.9 mmol) を一度に加える。反応液を140℃に加熱し、その温度で2時間維持したところ、シリカゲルTLC分析 (ヘキサン/EtOAc, 4:1) では反応の完了を示した。反応混合液を50℃以下に冷却し、その後飽和水性NH₄Cl (1.8 L) 中に注ぐ。得られた混合液をEt₂O (3×1 L) で抽出する。Et₂O抽出液を合わせ、脱イオン水 (1 L) 及び飽和NaCl (1 L) で連続洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、その後真空下で油状物に濃縮する。この油状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAc (4:1) (10 L) で溶出させる。純粋な生成物分画を合わせ、清澄化し、その後

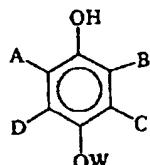
真空下で濃縮して、コハク色油状物を得、これをヘキサン(100ml)で摩擦する。得られた結晶固体物を集め、ヘキサン(50ml)で洗浄し、真空下室温で一定重量になるまで乾燥して、純粹な目標化合物を得る。

【0048】例 I b - I l l

加えて、Xがハロ、ニトロ、アルキル、アリール、アシリル、ホルミル、アルコキシ、シアノ、スルホニル、アミノ、チオ等で、mが1~4である化合物は上記方法を用いて製造され、下記市販化合物はいずれも上記例の方法を用いて、下記フェノール類に代えることにより、本発明の化合物を製造するために用いられることが、特に考*

*えられる。加えて、アリール環上の官能基は既知方法により他の官能基を形成するため更に操作することができる。この表中“A、B、C及びD”は芳香族環上の置換基に関し、そのため明細書及び請求の範囲の中において他の箇所にあるXの定義と合う。この表中“W”は出発物質を本発明の化合物に作るか又は(前記)副反応を阻止するために使用できる保護基であり、常法により合成過程で除去される。空白が表中に存在するとき、これはその箇所が非置換であって、そのため水素であることを示していることに留意せよ。

【表1】



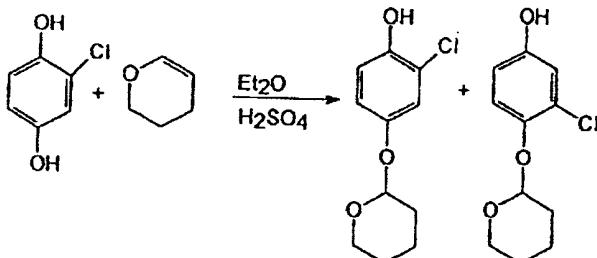
例	A	B	C	D	W
Ib	CH ₃	C			
Ic	Br	Br			
Id	NO ₂	NO ₂			
Ie		H		OCH ₃	CH ₃
If		SO ₃ ⁻			
Ig		CH ₃		(-CH ₂ -COO-)	
Ih		CH ₃			
Ii				CH ₂ CO ₂ H	
Ij	C ₆ H ₅ SO ₂				
Ik	心形7/-k-1-k				
Il	Cl				
Im	OCH ₂ CH ₃				
In	C ₆ H ₅				
Io	CH ₃ CO				
Ip	(CH ₃) ₃ C				
Iq				CH ₃ CH ₂ O	CH ₃
Ir	OCH ₃				
Is	CH ₂ CH ₃				

【表2】

例	A	B	C	D	W
I _t	H ₂ N C(NH)S				
I _u				NO ₂	CH ₃
I _v	Br				
I _w				(-C(CH ₃) ₂ CH(morph)O-)	
I _x	NO ₂				CH ₃
I _y	Cl				CH ₃
I _z	F				CH ₃
Iaa	CN			CN	
Ibb	CH ₃			CH ₃	
Icc	CHO			Br	CH ₃
Idd	CH ₃ CH ₂			OCH ₃	
Iee	C ₆ H ₅			CH ₂ CH ₃	
Iff	CH ₃ CO			アリル	
Igg	Cl			Cl	CH ₃
Ihh	CH ₃	CH ₃	C		
Iii	Br	Br	Br	Br	
Ijj	Cl	Cl	Cl	Cl	
Ikk	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
Ill	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	

【0049】例II

* * 【化24】



アルゴン入口を備えた乾燥丸底フラスコにクロロヒドロキノン (10.0 g, 6.9. 2 mmol)、ジエチルエーテル 500 ml 及びジエチルエーテル 20 ml に溶解された濃硫酸 500 μ L をいれる。次いでジエチルエーテル 75 ml に溶解された 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラン (5. 6.8 ml, 6.2. 3 mmol) を 2 時間かけて滴下する。溶液を 1 時間攪拌する。固体炭酸ナトリウムを溶液が発泡を止めるまでゆっくり加える。溶液を真空濾過し、飽和塩化ナトリウム溶液で 3 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。次いで混合液を濾過し、濾液をロータリー - エバボレーターで濃縮し、溶液をフリーザーに一夜いれる。40 混合液をシリカゲルカラムで溶出液として 9 : 1 ヘキサ

30※ン：酢酸エチルを用いてクロマトグラフィーに付す。適切な分画を TLC で調べて合わせ、溶媒をロータリー - エバボレーターで蒸発し、生成物を加熱せずに高真空オーブン中で乾燥させる。アニスアルデヒドスプレー試薬を TLC でエーテルを検出するために用い、構造を炭素及びプロトン NMR で確認する。2 - クロロ化合物 (例 II a) 及び 3 - クロロ化合物 (例 II b) は双方ともこの合成で製造する。生成物は透明黄色油状物である。

【0050】例 II c - d 適切な出発物質を用いて、下記化合物を混合物として製造し、クロマトグラフィーによる分離する。

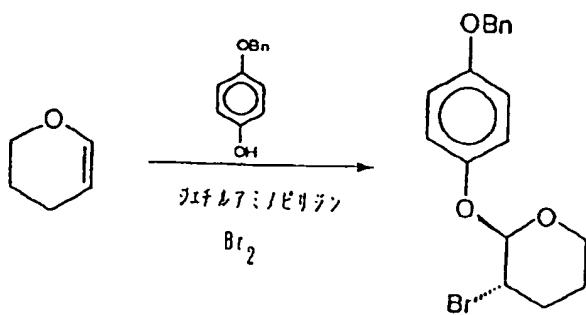
【表3】

例	(X)m	Z	R"	[CR' _a R' _b] _n
IIc (cis) [†]	(X)o	O	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂
IId (トランス) [†]	(X)o	O	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂

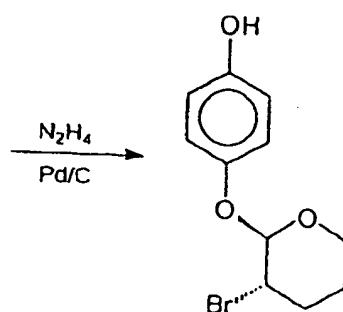
* これらの立体異性体は異なるチロシナーゼ阻害活性 (K_i) と異なる浸透性質 (J_{max}) を有している。

【0051】例 III
【化25】

31



32

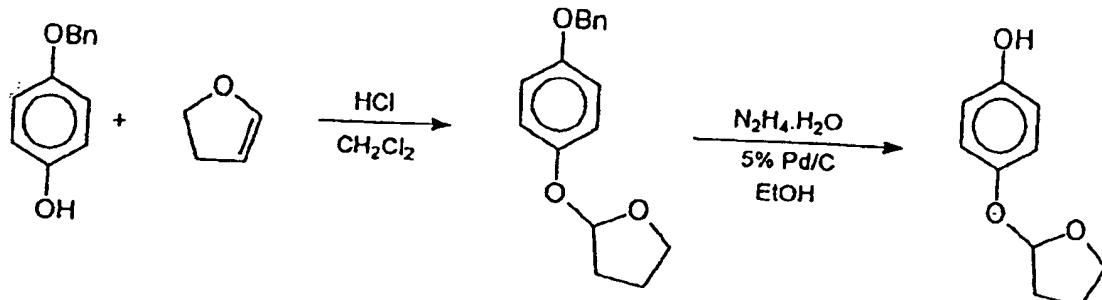


無水塩化メチレン中ジヒドロビラン（1.0当量）の冷却（-78℃）溶液に塩化メチレン中臭素（0.95当量）の溶液をゆっくり加える。N,N-ジエチルアニリン（1.0当量）を15分間の攪拌後に加え、混合液を氷浴で0℃に加温する。次いで4-(ベンジルオキシ)フェノールを塩化メチレンスラリーの形で加え、氷浴を取除き、反応混合液を不活性雰囲気下室温で少くとも48時間攪拌し、その後溶媒を真空中で除去する。残渣をジエチルエーテルで抽出し、炭酸ナトリウム（10%）で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させる。揮発性物質を真空中で除去し、粗製固体物を加温メタノールから再結晶化させ、望ましい中間体を白色固体物として得る。ベンジル保護中間体（1.0当量）、5%Pd/C（0.07当量）及びメタノールを含む攪拌懸濁液に55%ヒドラジン水化物（～20当量）を加える。反応混合液をゆっくり加熱し、TLC分析が出発物質の完全消費を示す*

10*まで不活性雰囲気下で還流を維持する。反応混合液を室温まで冷却し、セライトで濾過して触媒を除去し、揮発性物質を真空中で除去する。次いで残渣を溶出液として7:3ヘキサン：酢酸エチルの低圧カラムクロマトグラフィーに付す。単離された白色固体物の組成及び純度は、¹H及び¹³C NMRで調べたところ、上記臭素化化合物と一致する。（必要であれば、4-[（テトラヒドロ-2H-ビラン-2-イル）オキシ]フェノール副産物の除去をpH5緩衝液中の選択的酸加水分解、クロロホルム中への抽出及び溶媒除去により行う。臭素化化合物はこれら条件下で安定である。）トランス化合物が得られる。

【0052】例IVa
4-[（テトラヒドロフラン-2-イル）オキシ]フェノールを下記操作に従い製造する：

【化26】



この化合物は、参考のため本明細書に組み込まれる同時に同様の方法で製造する。例IVと類似した方法を用いて、但し適切な※

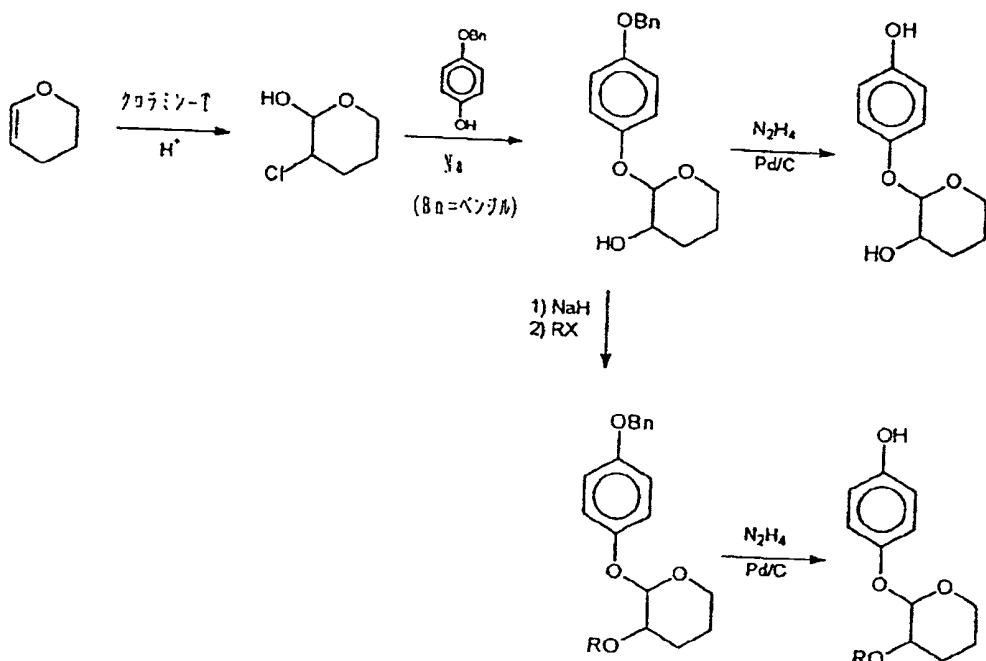
※非環式ビニルエーテルに代え、下記化合物を製造する：

【表4】

例	Z	(X)m	R'	R"	R'''
IVb	O	(X)o	CH ₃	H	エチル
IVc	O	(X)o	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃
IVd	O	(X)o	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ Cl

【0053】例V

【化27】



ステップ1 テトラヒドロ-3-クロロ-2H-ピラン
-2-オール

濃硫酸 (73.5 g, 0.75 mol) を温度 53℃ 以下に保ちながらアセトン・水 (1:1) 600 ml 中 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (63 g, 0.75 mol) 及びクロラミンT水和物 (171 g, 0.75 mol) の混合液に滴下する。室温で 1 時間の攪拌後、混合物を Et₂O (300 ml) で 10 分間攪拌する。水層を分離し、Et₂O (2 × 200 ml) で洗浄する。エーテル層を合わせ、H₂O (2 × 300 ml) で洗浄し、(Na₂S O₄) 乾燥し、濾過し、真空中で濃縮する。固体残渣を Et₂O (300 ml) 及びヘキサン (100 ml) で希釈する。懸濁液を一夜攪拌する。混合液を濾過し、残渣 (クロラミンT副産物) を Et₂O (100 ml) で洗浄する。濾液及びエーテル洗液を真空中で濃縮して油状物 (103 g) を得、これを 85 ~ 90℃ / 0.5 mmHg でケルロール (Kugelrohr) 装置により少しづつ蒸留して、生成物を得る。

【0054】ステップ2 テトラヒドロ-2-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]- (±)-トランス-2H-ピラン-3-オール

更に金属ナトリウム (5.45 g, 0.237 mol) を無水 EtOH (350 ml) に溶解された 4-(ベンジルオキシ)フェノール (4.7.5 g, 0.237 mol) の溶液にアルゴン下で慎重に加える。ナトリウムが消費された後、無水 EtOH (90 ml) 中クロロヒドリン (1.6.1 g, 0.118 mol) の溶液を室温で滴下する。反応溶液を 4 時間攪拌し、その後 1 時間還流する。冷却混合液を痕跡量の不溶性物質 (NaCl) から濾過する。濾液を真空下で褐色油状物まで蒸発させる。油状物を $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (600 ml - 400 ml) に分配する。水層を

20 E t₂O (300ml) で抽出する。合せたエーテル層を (Na₂SO₄) 乾燥し、濾過し、白色残渣まで蒸発させて、それを真空下で乾燥し、粗製生成物 24.4 g を得る。その物質を加温 E t O A c (100ml) に溶解し、その後ヘキサン (60ml) を加える。白色固体物を集め (17.2g, CH₂Cl₂-MeOH 24:1 を用いたシリカゲル TLC によると不純)。固体物を加温 E t O A c (70ml) に再び溶解し、その後ヘキサン (15ml) を滴下する。一夜冷却後、結晶を濾過して、生成物を得る。

30 [0055] ステップ3 4 - [(3-トランスヒドロキシ-2H-ピラン-2-イル)オキシ]フェノールヒドラジン水化物(6.6ml)をベンジル中間体(11.6g、38.6mmol)、10%Pd/C(0.22g)及び無水EtOH(750ml)の混合液に加える。混合液をアルゴン下で1時間加熱還流したところ、シリカゲルTLC(CH_2Cl_2 -MeOH 24:1)では反応終了を示した。混合液を冷却し、濾過する。濾液を真空下で無色固体物(9.3g)まで蒸発させ、それをEtOAc(300ml)及びH₂O(200ml)に分配し、(N₂O)を基盤とする旋光度測定。

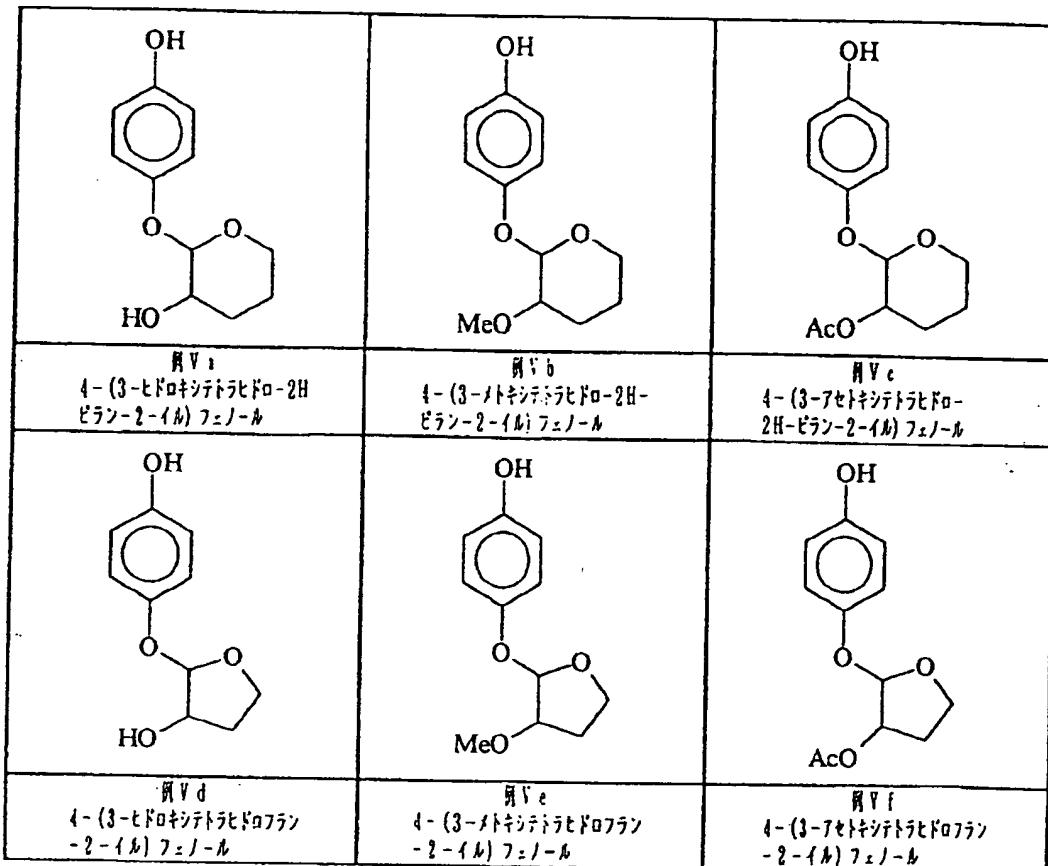
40 し、(Na₂SO₄) 乾燥し、濾過する。濾液を約 50 mlまで蒸発させ、加熱し、冷却する。得られた結晶を集め、ヘキサン(100 ml)と共に攪拌し、その後真空下 50~55°Cで乾燥させ、生成物を得る。

【0056】R'OHが請求の範囲において用語R~を表す化合物を上記方法により製造する。得られた各化合物において、(X)mはm=0だが、m>0の化合物もこの方法により得られる。下記表は実質上上記のように製造された化合物をまとめている：

【表5】

例	RO (R")	(X)m	(CR'R")n
Va	OH (1-テヌ)	(X)o	CH ₂ CH ₂ CH ₂
Vb	OCH ₃	(X)o	CH ₂ CH ₂ CH ₂
Vc	CH ₃ COO	(X)o	CH ₂ CH ₂ CH ₂
Vd	OH	(X)o	CH ₂ CH ₂
Ve	OCH ₃	(X)o	CH ₂ CH ₂
Vf	CH ₃ COO	(X)o	CH ₂ CH ₂

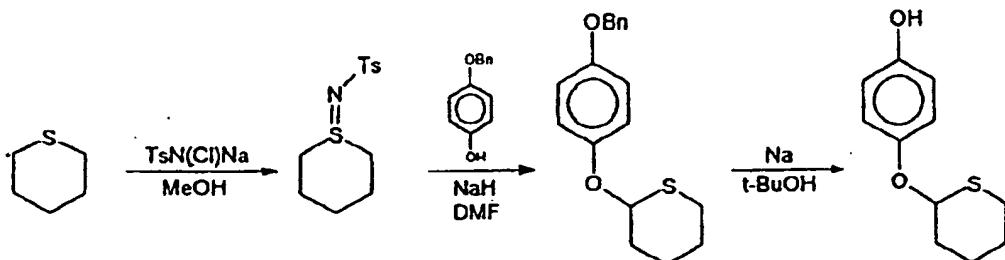
【0057】これら化合物の構造は以下で示されてい
る:
* 【化28】
* 10



上記例の化合物はかなり耐酸性であると考えられる。※ 【化29】

【0058】例VI

※



メタノール450ml中ベンタメチレンスルフィド(2.5.0 g, 0.25 mol)の攪拌溶液にメタノール450 ml中クロラミンT(61.4 g, 0.27 mol)の溶液を加える。次いで合わせた溶液を50℃に4時間加熱し、冷却し、真空下で濃縮する。残渣を水酸化ナトリウム4.50

00 mlで洗浄し、得られた白色固体物を水洗し、真空下で一定重量まで乾燥させる。

【0059】第二ステップにおいて、ジメチルホルムアミド200ml中スルフィルイミン(21.7 g, 0.08 mol)及び4-(ベンジルオキシ)フェノール(1.6.

0 g、0. 08 mol)の溶液をジメチルホルムアミド 2.4 ml 中水素化ナトリウム (19.2 g、0.48 mol)に加え、不活性雰囲気下室温で 12 時間攪拌する。過剰の水素化ナトリウムを氷水 700 ml で失活させ、得られたミルキー溶液をジエチルエーテルで抽出する。有機分画を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を溶出液として 4 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルのフラッシュクロマトグラフィーに付す。白色固体物の組成及び純度は、¹H 及び¹³C NMR で調べたところ、上記カップリングした生成物と一致する。

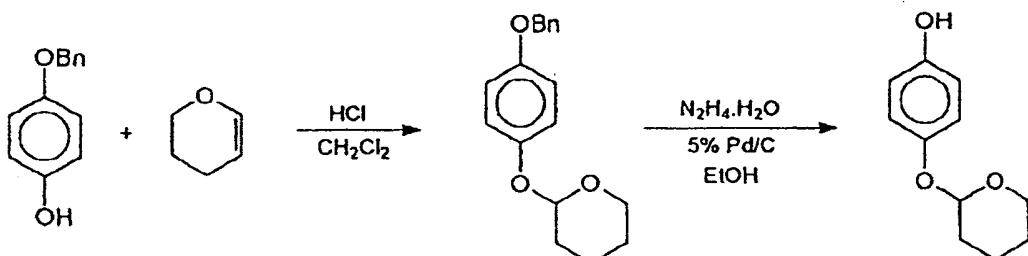
【0060】 第三ステップにおいて、ベンジル保護中間体 (21.2 g、0.71 mol) を t - ブタノール 1.3 L に溶解し、加熱還流し、金属ナトリウム (12.6 g、0.55 mol) を 2 時間かけてゆっくり加える。更に金属ナトリウム (10.7 g、0.47 mol) を TLC 分析がほとんどの出発物質が消費されたことを示すまで加え、その後メタノール 150 ml を加える。溶液を真空下*

* で濃縮し、残渣を酢酸エチル (600 ml) 及び酢酸 (20% の 400 ml) に分配する。水層を酢酸エチルで逆抽出し、有機分画を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させる。得られた濾液を真空下で褐色油状物まで濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、加温酢酸エチル及びヘキサンから再結晶化する。単離された 4 - [(テトラヒドロ - 2H - チオピラン - 2 - イル) オキシ] フェノールの組成及び純度は ¹H 及び¹³C NMR で調べる。この方法で製造された化合物は 4 - [(テト

ラヒドロ - 2H - チオピラン - 2 - イル) オキシ] フェノールである。例VIの化合物は場合により過酸化物、PCC 又は KMnO₄との処理でスルホン又はスルホキシドに酸化する。

【0061】例VII

4 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ] フェノールを下記のように製造する：

【化30】

この化合物は、参考のため本明細書に組み込まれる同時に米国特許出願第 08/357,849 号明細書で記載されたように製造する。組成及び純度は ¹H 及び¹³C NMR 分析で調べる。

【0062】例VIII

下記化合物は実質上前例で記載されたような方法により

製造する。反応条件及び出発物質の妥当な選択は必要であって、熟練者の実施範囲内に属することが認識されている。

【0063】**【化31】**

39

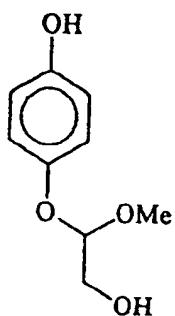


図 VIIIa
4-[(2-ヒドロキシ-1-エトキシ)エチル]フェノール

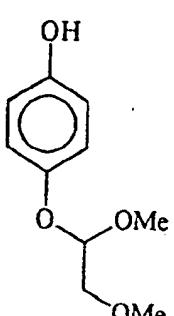


図 VIIIb
4-[(1,2-ジメトキシエチル)オキシ]フェノール

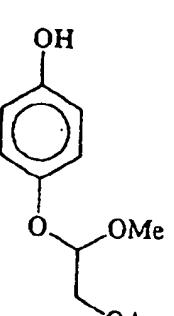


図 VIIIc
4-[(2-アセトキシ-1-エトキシエチル)オキシ]フェノール

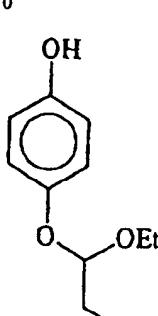


図 VIId
4-[(2-ヒドロキシ-1-エトキシエチル)オキシ]フェノール

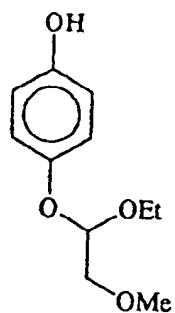


図 VIIe
4-[(2-ヒドロキシ-1-エトキシエチル)オキシ]フェノール

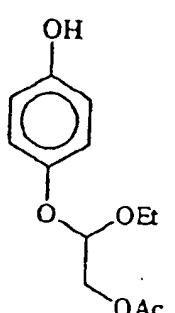


図 VIIIf
4-[(2-アセトキシ-1-エトキシエチル)オキシ]フェノール

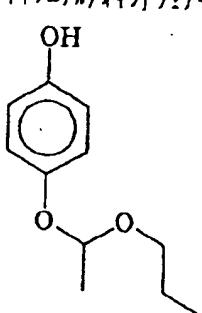


図 VIIg
4-[(1-ブロキシエチル)オキシ]フェノール

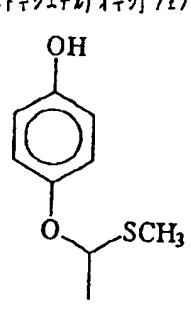


図 VIIh
4-[(1-メチルオエトキシ)エチル]フェノール

【0064】

【化32】

41

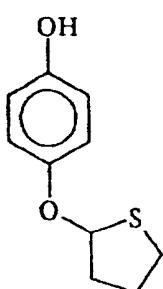


図 VIII
4-[(テトラヒドロチオフラン
-2-イル) オキシ] フェノール

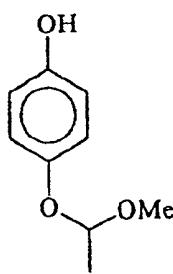


図 VIII
4-[(1-トキシエチル
オキシ] フェノール

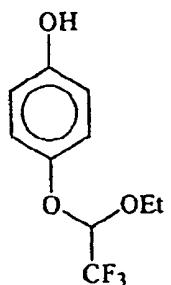


図 VIII
4-[(1-エキシ-2, 2, 2-
トリフルオロエトキル) フェノール

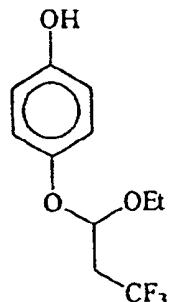


図 VIII
4-[(2-トリフルオロエトキル
-1-エキシエチル) オキシ] フェノール

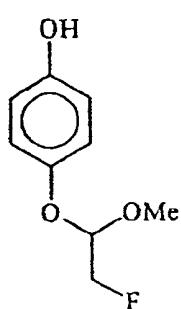


図 VIII
4-[(2-フロロ-1-
エキシエチル) オキシ] フェノール

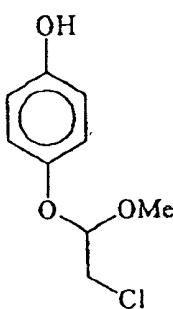


図 VIII
4-[(2-クロロ-1-エキシ
エチル) オキシ] フェノール

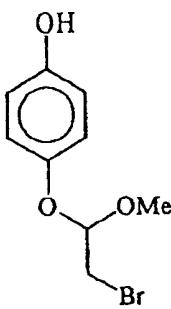


図 VIII
4-[(2-ブロモ-1-エキシ
エチル) オキシ] フェノール

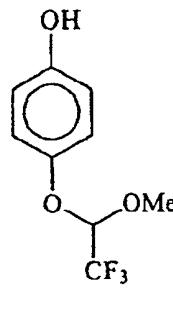


図 VIII
4-[(1-エキシ-2, 2, 2-
トリフルオロエトキル) エトキシ] フェノール

【0065】

【化33】

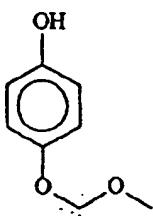


図 VIIIq
4-[(2-メトキシエチル)オキシ] 2-フルオロフェノール

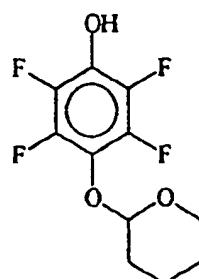


図 VIIIr
4-[(2-(環己基)エチル)オキシ]-2,3,5,6-テトラフルオロフェノール

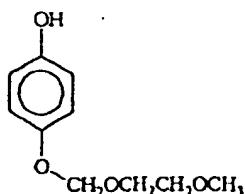


図 VIIIs
4-[(2-(2-メトキシエチル)エチル)オキシ] 2-フルオロフェノール

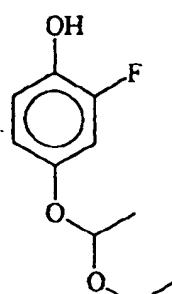


図 VIIIt
4-[(2-(2-メトキシエチル)エチル)オキシ]-2-(2-メトキシエチル)フェノール

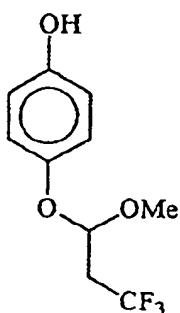


図 VIIIu
4-[(2-(2-(三フッ素甲基)エチル)エチル)オキシ] 2-フルオロフェノール

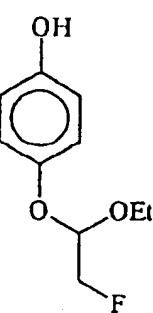


図 VIIIv
4-[(2-(2-フルオロエチル)エチル)オキシ] 2-フルオロフェノール

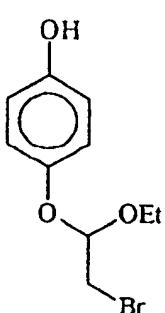


図 VIIIw
4-[(2-(2-ブロモエチル)エチル)オキシ] 2-フルオロフェノール

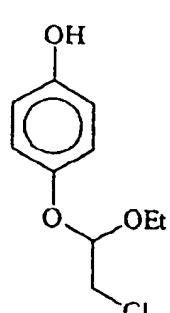


図 VIIIx
4-[(2-(2-クロロエチル)エチル)オキシ] 2-フルオロフェノール

【0066】本発明の組成物の処方

キャリア

前記のような活性剤に加えて、本発明の医薬組成物は本質的に製薬上許容されるキャリアを含む。本明細書で用いられる“製薬上許容されるキャリア”という用語は、ヒト又はそれより下等の動物への投与に適した、1種以上の適合固体又は液体フィラー・希釈剤又は封入物質を意味する。本明細書で用いられる“適合”という用語は、通常の使用状況下で組成物の効力を実質上減少させる相互作用がないように、医薬組成物の成分が本発明の化合物と及び互いに混合しうることを意味する。製薬上許容されるキャリアは、勿論、治療される哺乳動物への投与にそれらを適させるほど十分に高い純度及び十分に低い毒性でなければならない。加えて、キャリアは組成物及び活性剤の双方に改善された性質、例えば増加した生物学的利用能（例えば、局所用組成物等の浸透性増加又は亢進による）、持続効力（貯蔵又は使用時等に起きる加水分解又は他の攻撃に対する活性剤の安定化による）及び他の類似相乗効果も付与することがある。このため、ある活性剤は場合により処方物中で及びそれらのデザインにより安定化されることが認められている。このような処方物の例には（同時係属米国特許出願第08/334,466号明細書で記載されたような）緩衝化組成物、エマルジョン、カプセル（及び“Microcapsules-Inn

ovative, Versatile Product Delivery”, Batelle Technical Inputs to Planning, Report #33 Columbus, OH (1983) で記載されたようなマイクロカプセル）、非水性組成物、無水組成物等がある。

【0067】製薬上許容されるキャリアとして使える物質の一部の例は、ラクトース、グルコース及びスクロースのような糖；コーンスターク及びポテトスタークのようなデンプン；セルロースとその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、酢酸セルロース；ベータ-シクロデキストリン（ β -シクロデキストリン）；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸；ステアリン酸マグネシウム；硫酸カルシウム；ビーナツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及びテオプロマ油のような植物油；プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレン glycol のようなポリオール；砂糖；アルギン酸；無発熱物質水；等張液；緩衝液；カカオ脂（坐薬基剤）；ツイーン（Tween^R）のような乳化剤；医薬処方で用いられる他の無毒性適合物質である。湿潤剤及び滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムと、着色剤、香味剤、賦形剤、錠剤成形剤、安定剤、酸化防止剤及び保存剤も存在できる。

【0068】本発明の化合物と併用される製薬上許容されるキャリアの選択は、化合物が投与される方法により

基本的に決定される。本発明の化合物を投与する好ましい様式は注射、経口及び局所である。最も好ましい様式は局所投与である。化合物が注射されるならば、注射用キャリアは具体的化合物の溶解度及び安定性に依存する。局所適用向けに適した製薬上許容されるキャリアにはクリーム、ゲル、テープ等で使用に適したものがあり、経口投与の場合には錠剤及びカプセルに適したものがある。

【0069】本発明の化合物と併用される製薬上許容されるキャリアは、投与量関係から実用的サイズにする上で十分な濃度で用いられる。製薬上許容されるキャリアは、全体で、本発明の医薬組成物の約0.1～約99.999重量%、好ましくは約80～約99.9%、更に好ましくは約90～約99.0%、更に一層好ましくは約95～約98.0%、しかも好ましくは約97%である。経口投与及び注射用の単位剤形と局所適用向けの剤形の製造に適した製薬上許容されるキャリアは当業界で周知である。それらの選択は本発明の目的にとり重要でない味、コスト及び／又は貯蔵安定性、及び／又は化粧外観又は美観、触感又は“皮膚感”等のような事項に依存し、当業者であれば難なく行える。本発明の組成物で有用な製薬上許容されるキャリアは以下で更に十分に記載されている。

【0070】A. 経口剤形

薬物の錠剤、カプセル、顆粒、バルク粉末及びマイクロカプセルのような固体形態を含めて、様々な経口剤形が使用できる。これらの経口剤は安全有効量の本発明の化合物を含む。錠剤は適切な結合剤、滑沢剤、界面活性剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、保存剤、易流動剤及び溶融剤を含有させて、圧縮、腸溶性コーティング、糖衣化又はフィルムコーティングすることができる。液体経口剤形には、適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁剤、希釈剤、甘味剤、溶融剤、着色剤及び香味剤を含有した、水性及び非水性溶液、エマルジョン、懸濁液と、非沸騰顆粒から再調製される溶液及び／又は懸濁液がある。経口投与用に好ましいキャリアにはゼラチン及びプロビレングリコールがある。本発明の化合物を含有した経口剤形を処方する上で用いられる製薬上許容されるキャリア及び賦形剤の具体例は、参考のため本明細書に組み込まれる1975年9月2日付で発行されたRobertsの米国特許第3,903,297号明細書で記載されている。固体経口剤形を作る技術及び組成物は、参考のため本明細書に組み込まれるMarshall, "Solid Oral Dosage Forms", Modern Pharmaceutics, Vol. 7(Banker及びRhodes, editors), 359-427(1979)で記載されている。錠剤(圧縮、処方及び成形)、カプセル(硬及び軟ゼラチン)及び丸剤を作る技術及び組成物は、参考のため本明細書に組み込まれるRemington's Pharmaceutical Sciences(Arthur Osol, editor), 1553-1593(1980)で記載されている。

【0071】経口投与上好ましい単位剤形は、安全有効量の本発明の化合物を含んだ錠剤、カプセル、エリキシル等である。経口剤形は、好ましくは約10～約3500mg、更に好ましくは約25～約1000mg、最も好ましくは約50～約600mgの本発明の化合物を含む。

【0072】B. 注射用剤形

本発明の化合物は注射するときにも有用である。安全かつ有効である本発明の化合物の投与量は治療される具体的な症状、症状の重篤度、治療期間、用いられる具体的化合物及びその使用濃度と、担当医の具体的知識及び熟練度に属する類似ファクターに応じて変り、薬物化合物の使用に伴う妥当な利益／危険比で釣り合う。本発明で示される注射投与量及び投与量範囲は70kgヒトへの本発明の化合物のデリバリーに基づき、異なる体重の患者にも同等の投与量を与えられるように調整することができる。

【0073】注射剤を製造する方法及び物質はRemington's Pharmaceutical Sciences, 17ed., 1985, Chapter 85, p. 1518でみられ、その開示は参考のためそれら全体で本明細書に組み込まれる。注射剤形は典型的には約0.001～約100mg/ml、好ましくは約0.01～約10mg/ml、更に好ましくは約0.1～約3.0mg/mlの本発明の化合物を含有する。

【0074】C. 局所用剤形

本発明の組成物は生物被治療体に局所的に、即ち皮膚上に組成物を直接塗布又は広げることで投与することもできる。本発明で有用な局所用組成物には、哺乳動物皮膚への局所適用に向いた組成物、治療用に安全有効量の活性剤を含んだ組成物、又は前記のような活性剤と製薬上許容される局所用キャリアとの混合物がある。本発明で有用な局所用組成物は様々な製品タイプに作られる。これらにはローション、クリーム、ピーチオイル、ゲル、スティック、スプレー、軟膏、ペースト、エッセンス、ムース及び化粧品があるが、それらに限定されない。これらの製品タイプには溶液、エマルジョン、ゲル、皮膚パッチ及び固形を含めいくつかのタイプのキャリア系があるが、それらに限定されない。

【0075】溶液として処方される本発明で有用な局所用組成物は、典型的には製薬上許容される水性又は有機溶媒を含有する。“製薬上許容される水性溶媒”及び“製薬上許容される有機溶媒”とう用語は、スキンライトニング剤を分散又は溶解させることができ、許容される安全性(例えば、刺激及び感作特性)を有する溶媒に関する。水が好ましい溶媒である。適切な有機溶媒の例にはプロビレングリコール、ポリエチレングリコール(200～600)、ポリプロビレングリコール(425～2025)、ポリビニルビロリドン、プロビレングリコール-14ブチルエーテル、グリセロール、1,2,4-ブタントリオール、ソルビトールエステル、1,2,6-ヘキサントリオール、エタノール、イソブ

ロパノール、ブタンジオール及びそれらの混合物がある。本発明で有用なこれらの溶液は、好ましくは約0.001～約10%、更に好ましくは約0.01～約8%、更に一層好ましくは約0.1～約5%、しかも好ましくは約0.5～約3%のスキンライトニング剤と、好ましくは約5.0～約9.9.99%、更に好ましくは約9.0～約9.9%の許容される水性又は有機溶媒を含有する。

【0076】本発明で有用な局所用組成物がエアゾールとして処方され、スプレー・オン(spray-on)として皮膚に適用されるならば、噴射剤が溶液組成物に加えられる。本発明で有用な噴射剤の例には塩素化、フッ素化及びクロロフッ素化低分子量炭化水素があるが、それらに制限されない。本発明で有用な噴射剤の更に完全な開示はSagrin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 2, pp. 443-465(1972) でみられる。

【0077】本発明で有用な局所用組成物は皮膚軟化剤を含む溶液として処方してもよい。こうして処方される組成物の例はビーチオイル製品である。このような組成物は、好ましくは約2～約50%の局所用の薬学上許容される皮膚軟化剤を含有する。本明細書で用いられる

“皮膚軟化剤”とは、乾燥の防止又は軽減と皮膚の保護のために用いられる物質に関する。様々な適切な皮膚軟化剤が知られており、本発明で用いられる。参考のため本明細書に組み込まれるSagrin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 32-43(1972) では適切な物質の多数の例を含んでいる。

【0078】ローションは溶液キャリア系から作ることができる。ローションは典型的には約1～約20%、好ましくは約5～約10%の皮膚軟化剤と、約5.0～約9.0%、好ましくは約6.0～約8.0%の水を含む。溶液キャリア系から処方されるもう1つのタイプの製品はクリームである。クリームは典型的には約0.01～約20%、好ましくは約5～約50%、好ましくは約1.0～約2.0%の皮膚軟化剤と、約4.5～約8.5%、好ましくは約5.0～約7.5%の水を含む。

【0079】溶液キャリア系から処方される更にもう1つのタイプの製品は軟膏である。軟膏は動物又は植物油、あるいは半固体炭化水素(油性)の単純な基剤を含む。これらの処方は、時間と共に加水分解する分子用の低含水率の系を用意する。軟膏は水を吸収してエマルジョンを形成する吸収性軟膏基剤も含んでいてよい。軟膏キャリアは水溶性でもよい。軟膏は約2～約10%の皮膚軟化剤+約0.1～約2%の増粘剤も含んでよい。本発明で有用な増粘剤の更に完全な開示はSagrin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 72-73(1972) でみられる。

【0080】キャリアがエマルジョンとして処方されるならば、キャリア系の好ましくは約1～約10%、更に好ましくは約2～約5%は乳化剤である。乳化剤にはノ

ニオン系、アニオン系又はカチオン系がある。適切な乳化剤は、例えば1973年8月28日付で発行されたDickerlらの米国特許第3,755,560号、1983年12月20日付で発行されたDixonらの米国特許第4,421,769号明細書及びMcCutcheon's, Detergents and Emulsifiers, North American Edition, pages 317-324(1986)で開示されており、それらの開示は参考のため本明細書に組み込まれる。好ましい乳化剤はアニオン系又はノニオン系であるが、他のタイプも用いてよい。

【0081】ローション及びクリームは溶液だけではなく、エマルジョンとして処方してもよい。典型的には、このようなローションは約1～約20%、好ましくは約5～約10%の皮膚軟化剤；約2.5～約7.5%、好ましくは約4.5～約9.5%の水；約0.1～約1.0%、好ましくは約0.5～約5%の乳化剤を含む。このようなクリームは典型的には約1～約20%、好ましくは約5～約10%の皮膚軟化剤；約2.0～約8.0%、好ましくは約3.0～約7.0%の水；約1～約1.0%、好ましくは約2～約5%の乳化剤を含む。

【0082】水中油型及び油中水型のローション及びクリームのようなシングルエマルジョンスキンケア製品は化粧品業界で周知であり、本発明で有用である。このようなエマルジョンは活性剤の浸透を安定化して高めることができる。参考のため本明細書に組み込まれる1981年3月3日付で発行されたFukudaらの米国特許第4,254,105号明細書で開示される水中油中水型のようない多相エマルジョン組成物も本発明で有用である。一般的に、このようなシングル又は多相エマルジョンは必須成分として水、皮膚軟化剤及び乳化剤を含有している。1990年10月2日付で発行されたFigueroaの米国特許第4,960,764号明細書で開示されるシリコーン液中水中油型エマルジョン組成物を含んだトリプルエマルジョンキャリア系も本発明で有用である。安定性及び浸透性促進用の界面活性剤の妥当な選択は、本発明の有益な性質を高める。局所用組成物で有用な他のエマルジョンキャリア系はマイクロエマルジョンキャリア系である。このような系は約9～約15%のスクアラン、約2.5～約4.0%のシリコーン油、約8～約2.0%

30 の脂肪アルコール、約1.5～約3.0%のポリオキシエチレンソルビタンモノ脂肪酸(商品名ツィーンで市販)又は他のノニオン系、及び約7～約2.0%の水を含む。

【0083】リボソーム処方物も本発明で有用な組成物である。これらの処方物は活性剤を安定化させ、しかも浸透しない活性剤のデリバリーを改善できる。このような組成物は、参考のため本明細書に組み込まれるMezei & Gulasekharan, "Liposomes- A Selective Drug Delivery System for the Topical Route of Administration: Gel Dosage Form" (リボソーム - 局所投与経路用の選択的薬物送達系 : ゲル剤形), Journal of Pharmaceutical

40

50

s and Pharmacology, Vol. 34(1982), pp. 473-474で記載された方法又はその修正法に従い、最初にスキンライトニング剤をリン脂質、例えばジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール及び水と混合することにより製造できる。リポソームを形成する上で適した組成物の表皮脂質もリン脂質の代わりに用いてよい。次いでリポソーム調製物は、リポソーム処方物を作るために、上記局所用キャリア系（例えば、ゲル又は水中油型エマルジョン）のうち1つに配合される。局所適用リポソームの他の組成物及び薬学的用途は、参考のため本明細書に組み込まれるMezei, M., "Liposomes as a Skin Drug Delivery System"（皮膚薬物送達系としてのリポソーム）, Topics in Pharmaceutical Sciences (D. D. Breimer及びP. Spaiser, eds.), Elsevier Science Publishers B. V., New York, NY, 1985, pp. 345-358で記載されている。

【0084】本発明で有用な局所用組成物がゲル又は化粧スティックとして処方されるならば、このような組成物はクリーム又はローション処方への前掲のような適量の増粘剤の添加により処方できる。

【0085】本発明で有用な局所用組成物はファンデーションのようなメーキャップ製品として処方してもよい。ファンデーションは適量の増粘剤、顔料及び香料を配合した溶液又はローションベースである。本発明で有用な局所用組成物は、前記成分に加えて、局所用組成物で常用される様々な追加油溶性物質及び／又は水溶性物質をそれらの業界で確立されたレベルで含有していくてもよい。

【0086】様々な水溶性物質が本発明で有用な組成物に存在できる。これらには保湿剤、タンパク質及びポリペプチド、保存剤、好ましくは緩衝剤（参考のため本明細書に組み込まれる同時係属米国特許出願第08/334, 466号明細書で記載されたもの等）及びアルカリ剤がある。加えて、本発明で有用な局所用組成物は色素、不透明剤（例えば、二酸化チタン）、顔料及び香料のような慣用的化粧品補助剤を含有できる。

【0087】本発明で有用な局所用組成物は、安全有効量の浸透増強剤も含有してよい。浸透増強剤の好ましい量は組成物の約1～約5%である。有用な浸透増強剤の例は、特に1985年8月27日付で発行されたCooperの米国特許第4, 537, 776号；1985年11月12日付で発行されたCooperらの許第4, 552, 872号；1985年12月10日付で発行されたCooperの第4, 557, 934号；1978年12月19日付で発行されたSmithの第4, 130, 667号；1976年11月2日付で発行されたRhaadhyakshaの第3, 989, 816号；1977年4月12日付で発行されたDi Giulioの第4, 017, 641号；1990年9月4日付で発行されたCooper, Loomans & Wickettの第4, 954, 487号明細書で開示されている。本発明で有用な他の浸透増強剤はCooper, E. R., "Effect of Decylmethyl

sulfoxide on Skin Penetration"（皮膚浸透に対するデシルメチルスルホキシドの効果）, Solution Behavior of Surfactants, Vol. 2 (Mittal及びFendler, eds.), Plenum Publishing Corp., 1982, pp. 1505-1516 ; Mahjour, M., B. Mauser, Z. Rashidbaigi & M. B. Fawzi, "Effect of Egg Yolk Lecithins and Commercial Soybean Lecithins on In Vitro Skin Permeation of Drugs"（薬物のインビトロ皮膚浸透に対する卵黄レシチン及び市販大豆レシチンの効果）, Journal of Controlled Release, Vol. 14(1990), pp. 243-252 ; Wong, O., J. Huntington, R. Konishi, J. H. Ryting & T. Higuchi, "Unsaturated Cyclic Ureas as New Nontoxic Biodegradable Transdermal Penetration Enhancers I: Synthesis"（新規無毒性生物分解性経皮浸透増強剤としての不飽和環状尿素類I：合成）, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 77, No. 11 (Nov. 1988), pp. 967-971 ; Williams, A. C. & B. W. Barry, "Terpenes and the Lipid-Protein-Partitioning Theory of Skin Penetration Enhancement"（テルペノン類と皮膚浸透増強の脂質-タンパク質分配理論）, Pharmaceutical Research, Vol. 8, No. 1 (1991), pp. 17-24 ; Wong, O., J. Huntington, T. Nishihata & J. H. Ryting, "New Alkyl N,N-Dialkyl-Substituted Amino Acetates as Transdermal Penetration Enhancers"（経皮浸透増強剤としての新規アルキルN, N-ジアルキル置換アミノアセテート）, Pharmaceutical Research, Vol. 6, No. 4 (1989), pp. 286-295で開示されている。上記参考文献は参考のため本明細書に組み込まれる。

【0088】他の慣用的スキンケア製品添加剤も本発明で有用な組成物中に含有させてよい。例えば、コラーゲン、ヒアルロン酸、エラスチン、加水分解産物、プリムローズ油、ハホバ油、表皮成長因子、大豆サポニン、ムコ多糖及びそれらの混合物が使用できる。様々なビタミンも本発明で有用な組成物中に含有させてよい。例えば、ビタミンA及びその誘導体、ビタミンB2、ビオチン、パントテン酸、ビタミンD及びそれらの混合物が使用できる。

【0089】クリーニング組成物

本発明で有用なスキンクリーニング組成物は、スキンライトニング剤に加えて、化粧品上許容される界面活性剤を含む。“化粧品上許容される界面活性剤”という用語は、有効なスキンクレンザーであるばかりでなく、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等なしに使用できる界面活性剤に関する。更に、界面活性剤はスキンライトニング用組成物の効力を実質上減少させる相互作用がないように活性剤と混合できねばならない。

【0090】本発明で有用なスキンクリーニング組成物は、好ましくは約1～約90%、更に好ましくは約5～約10%の化粧品上許容される界面活性剤を含有する。スキンクレンジング組成物の物理的形態は重要でない。組成物は、例えば固形石鹼、液体、ペースト又はムース

として処方できる。固体石鹼が最も好ましいが、その理由はこれが皮膚を洗浄する上で最も普通に用いられるクレンジング剤の形態だからである。

【0091】本発明で有用な組成物の界面活性剤成分はアニオン系、ノニオン系、双極性、両性及び両性表面の界面活性剤と、これら界面活性剤の混合物から選択される。このような界面活性剤は洗剤業界の業者にとり周知である。加えて、これら界面活性剤タイプのあるものは活性剤の浸透を高める上でも有益である。本発明で有用なクリーニング組成物は、スキンクレンジング組成物で常用される物質を、それらの業界で確立されたレベルで場合により含有することができる。

【0092】組合せ活性剤

A. 日焼止め剤 (Sunscreens 及び Sunblocks)

紫外線への暴露から起きる皮膚色黒化の調節は、日焼止め剤と一緒に活性スキンライトニング剤の組合せを用いることで達成できる。有用な日焼止め剤には、例えば酸化亜鉛及び二酸化チタンがある。紫外線は皮膚色黒化の主原因である。このため、スキンライトニングの目的には、スキンライトニング剤とUVA及び/又はUVB日焼止め剤との組合せが望ましい。

【0093】様々な慣用的日焼止め剤がスキンライトニング剤との組合せ用に適している。Segarinら、Cosmetics Science and Technology, Chapter VIII, pages 189以下では多数の適切な剤について開示している。具体的な適切な日焼止め剤には、例えばp-アミノ安息香酸、その塩及びその誘導体（エチル、イソブチル、グリセリルエステル；p-ジメチルアミノ安息香酸）；アントラニル酸エステル（即ち、o-アミノ安息香酸エステル；メチル、メンチル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、リナリル、テルビニル及びシクロヘキセニルエステル）；サリチル酸エステル（アミル、フェニル、ベンジル、メンチル、グリセリル及びジプロピレングリコールエステル）；ケイ皮酸誘導体（メンチル及びベンジルエステル、 α -フェニルシンナモニトリル；ブチルシンナモイルビルペート）；ジヒドロキシケイ皮酸誘導体（ウンベリフェロン、メチルウンベリフェロン、メチルアセトウンベリフェロン）；トリヒドロキシケイ皮酸誘導体（エスクレチン、メチルエスクレチン、ダフネチン及びそのグルコシド、エスクリンとダフニン）；炭化水素（ジフェニルブタジエン、スチルベン）；ジベンザルアセトン及びベンザルアセトフェノン；ナフトールスルホネート（2-ナフトール-3, 6-ジスルホン酸及び2-ナフトール-6, 8-ジスルホン酸のナトリウム塩）；ジヒドロキシナフト工酸及びその塩；o-及びp-ヒドロキシビフェニルジスルホネート；クマリン誘導体（7-ヒドロキシ、7-メチル、3-フェニル）；ジアゾール類（2-アセチル-3-プロモインダゾール、フェニルベンゾオキサゾール、メチルナフトオキサゾール、様々なアリールベンゾチアゾール）；キニーネ塩

10

20

30

40

50

（二硫酸、硫酸、塩化物、シュウ酸及びタンニン酸塩）；キノリン誘導体（8-ヒドロキシキノリン塩、2-フェニルキノリン）；ヒドロキシ-又はメトキシ置換ベンゾフェノン；尿酸及びビロ尿酸(vilouric acid)；タンニン酸及びその誘導体（例えば、ヘキサエチルエーテル）；（ブチルアルコール）（6-プロピルビペロニル）エーテル；ベンゾフェノン類（オキシベンゼン、スルイソベンゼン、ジオキシベンゾン、ベンゾレゾルシノール、2, 2'-4, 4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシベンゾフェノン、オクタベンゾン）；4-イソプロピルジベンゾイルメタン；4, 4'-t-ブチルメトキシジベンゾイルメタン；エトクリレンがある。これらの中ではp-メトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、4, 4'-t-ブチルメトキシジベンゾイルメタン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、p-ジメチルアミノ安息香酸オクチル、ジガロイルトリオレート、2, 2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、4-[ビス(ヒドロキシプロピル)]アミノ安息香酸エチル、2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリル酸2-エチルヘキシル、2-エチルヘキシルサリチレート、p-アミノ安息香酸グリセリル、3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシルサリチレート、メチルアントラニレート、p-ジメチルアミノ安息香酸又はアミノベンゾエート、p-ジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシル、2-フェニルベンゾイミダゾール-5-スルホン酸、2-(p-ジメチルアミノフェニル)-5-スルホ安息香酸とこれら化合物の混合物が好ましい。

【0094】本発明で有用な組成物で有用な更に好ましい日焼止め剤は、p-メトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、4, 4'-t-ブチルメトキシジベンゾイルメタン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、p-ジメチルアミノ安息香酸オクチル及びそれらの混合物である。1990年6月26日付で発行されたSabatelliの米国特許第4, 937, 370号及び1991年3月12日付で発行されたSabatelli及びSpornakの米国特許第4, 999, 186号明細書で開示されたような日焼止め剤も組成物で特に有用であり、その双方が参考のため本明細書に組み込まれる。そこで開示された日焼止め剤は、異なる紫外線吸収スペクトルを示す2つの別な発色団を、单一分子中に有している。一方の発色団はUVB光範囲で主に吸収し、他方はUVA光範囲で強く吸収する。

【0095】このクラスの日焼止め剤の好ましい化合物は2, 4-ジヒドロキシベンゾフェノンの4-N, N-(2-エチルヘキシル)メチルアミノ安息香酸エステル；4-ヒドロキシベンゾイルメタンのN, N-ジ-(2-エチルヘキシル)-4-アミノ安息香酸エステル；4-ヒドロキシジベンゾイルメタンの4-N, N-(2-エチルヘキシル)メチルアミノ安息香酸エステ

ル；2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾフェノンの4-N,N-(2-エチルヘキシル)メチルアミノ安息香酸エステル；4-(2-ヒドロキシエトキシ)ジベンゾイルメタンの4-N,N-(2-エチルヘキシル)メチルアミノ安息香酸エステル；2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾフェノンのN,N-ジ(2-エチルヘキシル)-4-アミノ安息香酸エステル；4-(2-ヒドロキシエトキシ)ジベンゾイルメタンのN,N-ジ(2-エチルヘキシル)-4-アミノ安息香酸エステル；それらの混合物である。

【0096】安全有効量の日焼止め剤が本発明で有用な組成物に用いられる。日焼止め剤はスキンライトニング剤と適合できねばならない。組成物は、好ましくは約1～約20%、更に好ましくは約2～約10%の日焼止め剤を含む。正確な量は、選択される日焼止め剤と、望まれるサン・プロテクション・ファクター(Sun Protection Factor) (SPF)に応じて変わる。

【0097】組成物の皮膚直接性を改善する、特に水で洗い落とされない又はこすり落とされないそれらの耐性を高める物質は、本発明で有用ないずれの組成物に加えてよい。この効果を示す好ましい物質はエチレン及びアクリル酸のコポリマーである。このコポリマーを含んだ組成物は1987年5月5日付で発行されたBrockの米国特許第4,663,157号明細書で開示されており、これは参考のため本明細書に組み込まれる。

【0098】B. 抗炎症剤

本発明で有用な好ましいスキンライトニング組成物において、抗炎症剤はスキンライトニング剤と一緒に活性剤として含有される。抗炎症剤の含有は組成物のスキンライトニング効果を高める。抗炎症剤はUVA光範囲で強く保護する（それは少しのUVB保護も同様に示す）。抗炎症剤の局所使用はUV光への長期暴露に起因する皮膚の色黒化を減少させる。（参考のため本明細書に組み込まれる1989年7月11日付で発行されたBissett, Bush及びChatterjeeの米国特許第4,847,071号明細書及び参考のため本明細書に組み込まれる1989年7月11日付で発行されたBissett 及びChatterjeeの米国特許第4,847,069号明細書参照）

安全有効量の抗炎症剤が、好ましくは組成物の約0.1～約10%、更に好ましくは約0.5～約5%で、本発明で有用な組成物に加えられる。組成物で用いられる抗炎症剤の正確な量は、このような薬剤が効力上非常に様々であることから、利用される具体的抗炎症剤に依存する。

【0099】限定されないが、コルチコステロイド類、例えばヒドロコルチゾン、ヒドロキシトリアムシノロン、 α -メチルデキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン、ジプロピオニ酸ベクロメタゾン、吉草酸クロベタゾール、デソニド、デスオキシメタゾン、酢酸デスオキシ

コルチコステロン、デキサメタゾン、ジクロリゾン、酢酸ジフロラゾン、吉草酸ジフルコルトロン、フルアドレノロン、フルクロロロロンアセトニド、フルドロコルチゾン、ビバル酸フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルコルチゾンブチルエステル、フルオコルトロン、酢酸フルブレドニデン（フルブレドニリデン）、フルランドレノロン、ハルシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メチルブレドニゾロン、トリアムシノロンアセトニド、コルチゾン、コルトドキソン、フルセトニド、フルドロコルチゾン、酢酸ジフルオロゾン、フルラドレノロンアセトニド、メドレゾン、アムシナフェル、アムシナフィド、ベタメタゾン及びそのエステル、クロロブレドニゾン、酢酸クロロブレドニゾン、クロコルテロン、クレシノロン、ジクロリゾン、ジフルブレドネート、フルクロロニド、フルニゾリド、フルオロメタロン、フルペロロン、フルブレドニゾロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、シクロベンチルプロピオニ酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルタメート、メブレドニゾン、バラメタゾン、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、ジブロピオニ酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンを含めたステロイド系抗炎症剤とそれらの混合物が使用できる。使用上好ましいステロイド系抗炎症剤はヒドロコルチゾンである。

【0100】組成物で有用な第二クラスの抗炎症剤は非ステロイド系抗炎症剤である。このグループに包含される様々な化合物は当業者に周知である。非ステロイド系抗炎症剤の化学構造、合成、副作用等の詳細な開示に関しては、Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K.D.Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton (1985)

及びAnti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, I, R.A.Scherrerら, Academic Press, New York (1974)を含めた標準テキストを参考にできる。本発明の組成物で有用な具体的な非ステロイド系抗炎症剤には：

- 1) ピロキシカム、イソキシカム、テノキシカム、スドキシカム及びCP-14,304のようなオキシカム類；
- 2) アスピリン、ジサルシド、ペノリレート、トリリセート、サファブリン、ソルブリン、ジフルニサール及びフェンドサールのようなサリチレート類；
- 3) ジクロフェナック、フェンクロフェナック、インドメタシン、スリンダック、トルメチン、イソキセパック、フロフェナック、チオピナック、ジドメタシン、アセマタシン、フェンチアザック、ゾメピラクト、クリダナック、オキセビナック及びフェルビナックのような酢酸誘導体；
- 4) メフェナミック、メクロフェナミック、フルフェナミック、ニフルミック及びトルフェナム酸のようなフェナート類；
- 5) イブプロフェン、ナプロキセン、ペノキサプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロ

フェン、フェンブフェン、インドプロフェン、ビルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、ラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェン及びチアプロフェニックのようなプロビオン酸誘導体；

6) フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェブタゾン、アザブロバゾン及びトリメタゾンのようなピラゾール類

があるが、それらに限定されない。

【0101】これら非ステロイド系抗炎症剤の混合物と、これら薬剤の薬学上許容される塩及びエステルも用いてよい。例えば、エトフェナメート、フルフェナム酸誘導体が局所適用に特に有用である。非ステロイド系抗炎症剤の中では、イブプロフェン、ナプロキセン、フルフェナム酸、メフェナム酸、メクロフェナム酸、ピロキシカム及びフェルビナックが好ましく、イブプロフェン、ナプロキセン及びフルフェナム酸が最も好ましい。

【0102】組成物で有用なもう1つのクラスの抗炎症剤は、1987年11月24日付で発行されたLoomansらの米国特許第4,708,966号明細書で開示された抗炎症剤である。この特許明細書は、特定の置換フェニル化合物、特に置換2,6-ジtert-ブチルフェノール誘導体を含めた非ステロイド系抗炎症化合物のクラスについて開示している。例えば、4-(4'-ベンチン-3'-オン)-2,6-ジ-t-ブチルフェノール、4-(5'-ヘキシノイル)-2,6-ジ-t-ブチルフェノール、4-((S)-(-)-3'-メチル-5'-ヘキシノイル)-2,6-ジ-t-ブチルフェノール、4-((R)-(+)-3'-メチル-5'-ヘキシノイル)-2,6-ジ-t-ブチルフェノール及び4-(3',3'-ジメトキシプロピオニル)-2,6-ジ-t-ブチルフェノールから選択される化合物が本発明の方法で有用であり、4-(5'-ヘキシノイル)-2,6-ジ-t-ブチルフェノールが最も好ましい。

【0103】組成物で有用な更にもう1つのクラスの抗炎症剤は、1990年3月27日付で発行されたMuellerの米国特許第4,912,248号明細書で開示された物質である。この特許明細書は、2以上のキラル中心を有する特定の2-ナフチル含有エステル化合物、特にナプロキセンエステル及びナプロキソールエステル化合物とそのジアステレオマー混合物について開示している。例えば、(S)-ナプロキセン-(S)-2-ブチルエステル、(S)-ナプロキセン-(R)-2-ブチルエステル、(S)-ナプロキソール-(R)-2-メチルブチレート、(S)-ナプロキソール-(S)-2-メチルブチレート、(S)-ナプロキセン-(S)-2-ブチルエステル及び(S)-ナプロキセン-(R)-2-ブチルエステルのジアステレオマー混合物と、(S)-ナプロキソール-(R)-2-メチルブチレート及び(S)-ナプロキソール-(S)-2-メチルブ

チレートのジアステレオマー混合物から選択される化合物が本発明で有用である。

【0104】最後に、いわゆる“天然”抗炎症剤も本発明の方法で有用である。例えば、カンデリラロウ、 α -ビサボロール、アロエ・ベラ(aloe vera)、マンジスタ(Manjistha)〔ルビア属、特にルビア・カルジホリア(Rubia Cardifolia)の植物から抽出される〕及びグガル(Guggal)〔コミフォラ属、特にコミフォラ・ムクル(Comiphora Mukul)の植物から抽出される〕が使用できる。本発明で有用な他の好ましい組成物は、スキンライトニングのために、スキンライトニング剤、日焼止め剤及び抗炎症剤と一緒に前記で個別に各々について開示された量で含む。

【0105】C. 酸化防止剤/ラジカルスカベンジャー
本発明で有用な好ましいスキンライトニング組成物において、酸化防止剤/ラジカルスカベンジャーはスキンライトニング剤と一緒に活性剤として含有される。酸化防止剤/ラジカルスカベンジャーの含有は組成物のスキンライトニング効果を増加させる。安全有効量の酸化防止剤/ラジカルスカベンジャーが、好ましくは組成物の約0.1～約10%、更に好ましくは約1～約5%で、本発明で有用な組成物に加えられる。

【0106】アスコルビン酸(ビタミンC)及びその塩、トコフェロール(ビタミンE)、ソルビン酸トコフェロール、トコフェロールの他のエステル、ブチル化ヒドロキシ安息香酸及びそれらの塩、6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸〔商品名トロロックス(Trolox^R)で市販〕、没食子酸及びそのアルキルエステル、特に没食子酸プロピル、尿酸及びその塩及びアルキルエステル、ソルビン酸及びその塩、脂肪酸のアスコルビルエステル、アミン類(例えば、N,N-ジエチルヒドロキシルアミン、アミノグアニジン)、スルフィドリル化合物(例えば、グルタチオン)、ジヒドロキシフルマル酸及びその塩のような酸化防止剤/ラジカルスカベンジャーが使用できる。本発明で有用な好ましい組成物において、組成物はスキンライトニング剤と一緒に、活性剤として日焼止め剤、抗炎症剤及び/又は酸化防止剤/ラジカルスカベンジャーのうち1種、いずれか2種又は3種すべてを含有する。スキンライトニング剤と一緒にこれら薬剤のうち2種又は3種すべての含有は、組成物のスキンライトニング効果を増加させる。

【0107】D. キレート化剤

本発明で有用な好ましい組成物において、キレート化剤がスキンライトニング剤と一緒に活性剤として含有される。本明細書で用いられる“キレート化剤”とは、金属イオンが化学反応に容易に関与しないか又はそれを触媒しないように錯体を形成することで系から金属イオンを除去できる活性剤を意味する。キレート化剤の含有は組成物のスキンライトニング効果を増加させる。安全有効

量のキレート化剤が、好ましくは組成物の約0.1～約10%、更に好ましくは約1～約5%で、本発明で有用な組成物に加えられる。組成物で有用なキレート化剤は1990年11月27日付で出願されたBissett, Bush及びChatterjeeの米国特許出願第619,805号(1988年10月4日付で出願された米国特許出願第251,910号の継続である)、1990年4月26日付で出願されたBush及びBissettの米国特許出願第514,892号及び1991年2月25日付で出願されたBush, Bissett及びChatterjeeの米国特許出願第657,847号明細書で開示されており、すべて参考のため本明細書に組み込まれる。本発明の組成物で有用な好ましいキレート化剤はフリルジオキシム及びその誘導体である。

【0108】本発明で有用な好ましい組成物において、組成物はスキンライトニング剤と一緒に、活性剤として日焼止め剤、抗炎症剤、酸化防止剤／ラジカルスカベンジャー及び／又はキレート化剤のうち1種、いずれか2種、いずれか3種又は4種すべてを含有する。スキンライトニング剤と一緒にこれら薬剤のうち2種、3種又は4種すべての含有は、組成物のスキンライトニング効果を増加させる。

【0109】E. レチノイド類

本発明で有用な好ましい組成物において、レチノイド、好ましくはレチノール酸がスキンライトニング剤と一緒に活性剤として含有される。レチノイドの含有は組成物のスキンライトニング効果を増加させる。安全有効量のレチノイドが、好ましくは組成物の約0.001～約2%、更に好ましくは約0.01～約1%で、本発明で有用な組成物に加えられる。本明細書で用いられる“レチノイド”には、皮膚でビタミンAの生物活性を有するビタミンA又はレチノール様化合物のすべての天然及び／又は合成アナログと、これら化合物の幾何異性体及び立体異性体、例えば全トランス-レチノール酸及び13-シス-レチノール酸を含む。本発明で有用な好ましい組成物において、組成物はスキンライトニング剤と一緒に活性剤として日焼止め剤、抗炎症剤、酸化防止剤／ラジカルスカベンジャー、キレート化剤及び／又はレチノイドのうち1種、いずれか2種、いずれか3種、いずれか4種及び／又は5種すべてを含有する。スキンライトニング剤と一緒にこれら薬剤のうち2種、3種、4種又は5種すべての含有は、組成物のスキンライトニング効果を増加させる。

【0110】哺乳動物でのスキンライトニング方法

本発明は哺乳動物におけるスキンライトニング方法に関する。このような方法では、ライトニングすべき皮膚又は皮膚の領域に安全有効量のスキンライトニング剤を投与する。活性剤の量及び適用頻度は、既に存在する色素沈着、皮膚又は皮膚の領域の更に色黒化する速度と、望まれるライトニングレベルに応じて広く変わる。加え

て、製品が色素過剰箇所を治療するために用いられるときには、適用及び量は全身皮膚色調のライトニングのための量とは異なると予想される。毒性レベル以下の用量が用いられ、このためある剤形、特に局所用剤形の場合、“用量”とは望ましい効果を示すいずれかの量であり、量は適用の頻度及び適用量のせいで最大有効量が的はずれになるほど多くなりすぎることも考えられる。局所用組成物中スキンライトニング剤の安全有効量が、通常約1μg～約1000mg/皮膚cm²/回、好ましくは約2～約800μg/皮膚cm²/回、更に好ましくは約30～約700μg/皮膚cm²、最も好ましくは約75～約250μg/皮膚cm²で適用される。適用は、好ましくは約4回/日～約2回/週、更に好ましくは約3回/日～約1回/2日、更に一層好ましくは約1回/日～約2回/日、最も好ましくは2回/日である。少くとも5日間の適用が下等動物でスキンライトニング効果を得るために要求される。ライトニングが達成された後、頻度及び投与量は所望の維持レベルに減少させることができる。このような維持は個体に従い変るが、必要に応じて原投与量及び／又は頻度の好ましくは約1/10～約1/2、更に好ましくは約1/5～約1/3である。

【0111】哺乳動物でスキンライトニング用に好ましい本発明の方法では、安全有効量のスキンライトニング剤と、日焼止め剤、抗炎症剤、酸化防止剤／ラジカルスカベンジャー、キレート化剤及び／又はレチノイドのうち1種以上の安全有効量を双方とも皮膚に同時に適用する。本明細書で用いられる“同時適用”又は“同時”とは体で同部位の皮膚にほぼ同時に剤を適用することを意味する。これは剤を皮膚に別々に適用することにより行えるが、好ましくは混合されたすべての望ましい剤を含む組成物が皮膚に適用される。適用される日焼止め剤の量は、好ましくは約0.01～約0.1mg/皮膚cm²である。適用される抗炎症剤の量は、好ましくは約0.05～約0.5mg、更に好ましくは約0.01～約0.1mg/皮膚cm²である。適用される酸化防止剤／ラジカルスカベンジャーの量は、好ましくは約0.01～約1.0mg、更に好ましくは約0.05～約0.5mg/皮膚cm²である。適用されるキレート化剤の量は、好ましくは約0.001～約1.0mg、更に好ましくは約0.01～約0.5mg、更に一層好ましくは約0.05～約0.1mg/皮膚cm²である。適用されるレチノイドの量は、好ましくは約0.001～約0.5mg/皮膚cm²、更に好ましくは約0.005～約0.1mg/皮膚cm²である。適用されるスキンライトニング剤の量は、好ましくは約0.001～約2mg/皮膚cm²/回、更に好ましくは約0.01～約1mg/皮膚cm²/回である。

【0112】好ましい投与様式は経口、局所及び非経口(例えば、皮下注射、筋肉内注射、関節内注射、静脈内注射等)である。このため、具体的な投与様式には経口、経皮、粘膜、舌下、筋肉内、静脈内、腹腔内及び皮

下投与と、局所適用があるが、それらに限定されない。最も好ましい適用方法は局所である。経口投与は、適切な経口製薬キャリア中安全有効量の本発明の化合物からなる医薬組成物の経口投薬により行える。化合物は胃腸管により吸収される。医薬組成物は薬物の錠剤、硬ゼラチンカプセル、軟ゼラチンカプセル、パルク粉末及びマイクロカプセルのような固体剤形からなる。一方、それは水性又は非水性溶液、エマルジョン又は懸濁液のような液体剤形からなっていてもよい。

【0113】 摂取される化合物の量は経口医薬組成物からの化合物の生物学的利用能に依存している。しかしながら、典型的には、本発明の化合物は約0.1～約5.0mg/体重kg、好ましくは約1～約10.0mg/体重kgの量で投薬される。医薬組成物の量はその処方物内の化合*

4 - [(3 - ドラムス - ヒドロキシ - 2H - ピラン
- 2 - イル) オキシ] フェノール
ゴマ油

4 - [(3 - ドラムス - ヒドロキシ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ] フェノールを超音波の助けでゴマ油に

溶解させ、当業界で知られる方法を用いて軟ゼラチンカプセル中に詰める。各々活性剤5.0mgを含有して得られ※

4 - [(3 - シス - ヒドロキシ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ] フェノール	250g
プロピレングリコール	1800ml
エチルアルコール	175ml
蒸留水	75ml
人工チェリーフレーバー	10ml
FD&Cレッド#40	0.2g

上記成分を混ぜてシロップを作り、6オンス(約170g)

g) ボトルに無菌条件下で詰める。この処方物1さじを7.0kg成人に投与する。

★【0116】例XI

★ 下記のように処方される錠剤はミックス及び直接圧縮の

70kg成人に投与する。

★ ような常法により製造する：

成 分	錠剤/mg
4 - [(3 - ドラムス - メトキシ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ] フェノール	100
微結晶セルロース	100
デンブングリコール酸ナトリウム	30
ステアリン酸マグネシウム	5

錠剤1個を治療の必要な患者に1日2回経口投与する。

【0117】注射剤形

例XII

☆40

成 分	重量%
2 - フルオロ - 4 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ] フェノール	1.0%
プロピレングリコール：エタノール：水 60:20:20(w:w:w)	94.5%
デキストロース	4.50%

治療の必要な患者に濃度0.4mg/mlの組成物25mlで1日1回注射する。

【0118】局所用剤形

成 分	組成物の重量%
エタノール	85%

*物%に依存しており、これは1回の投薬当たりで要求される化合物の量、その安定性、放出特性及び他の薬学的パラメーターの関数である。通常、経口医薬組成物は本発明の化合物約5～約50%を含んでいるべきである。好ましい注射投与方法は、用いられる具体的活性剤の溶解度及び安定性に依存している。

【0114】処方例

下記例は本発明の範囲内にある態様を更に記載及び明示している。例は説明目的で単に示され、本発明の制限として解釈されるべきではなく、その多くのバリエーションが本発明の精神及び範囲から逸脱せずに可能である。

経口剤形

例IX

経口投与用組成物は下記成分を混ぜることで製造する：

4 - [(3 - ドラムス - ヒドロキシ - 2H - ピラン
- 2 - イル) オキシ] フェノール
ゴマ油

1.10kg

6.50リットル

※たカプセル2個を治療の必要な6.0kgヒトに投与する。

【0115】例X

20 経口投与用組成物は下記成分を混ぜることで製造する：

4 - [(3 - シス - ヒドロキシ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ] フェノール	250g
プロピレングリコール	1800ml
エチルアルコール	175ml
蒸留水	75ml
人工チェリーフレーバー	10ml
FD&Cレッド#40	0.2g

★【0116】例XI

★ 下記のように処方される錠剤はミックス及び直接圧縮の70kg成人に投与する。

★ ような常法により製造する：

成 分	錠剤/mg
4 - [(3 - ドラムス - メトキシ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ] フェノール	100
微結晶セルロース	100
デンブングリコール酸ナトリウム	30
ステアリン酸マグネシウム	5

★ 注射用組成物は下記のように慣用的ミックス技術を用いて諸成分を混ぜることにより製造する：

☆40

成 分	重量%
2 - フルオロ - 4 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ] フェノール	1.0%
プロピレングリコール：エタノール：水 60:20:20(w:w:w)	94.5%
デキストロース	4.50%

◆例XII

単純な局所用組成物は慣用的ミックス技術を利用して下記成分を混ぜることにより製造する：

組成物の重量%

85%

61

62

4 - [(テトラヒドロフラン-2-イル)オキシ]フェノール 0.05%

この組成物は約 $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 皮膚を沈着させるために十分な量で6月間にわたり1日2回適用する。

* クリームは慣用的ミックス技術を用いて下記成分を混ぜることにより製造する：

【0119】例XIV

*

成 分	組成物の重量%
<u>水相</u>	
U. S. 薬局方グレード H ₂ O	63.03
EDTA二ナトリウム	0.13
グリセリン	3.00
メチルパラベン	0.25
<u>油相</u>	
プロピレングリコールジカブリレート／ジカブレート	3.00
ステアリン酸グリセリル	4.00
セチルアルコール	1.00
ステアリルアルコール	1.00
エトキシル化セチルステアリルアルコール	1.5
プロピルパラベン	0.1
<u>保存相</u>	
U. S. 薬局方グレード H ₂ O	1.49
ブチレングリコール	1.50
ベンジルアルコール	0.5
<u>活性溶液</u>	
2 - フルオロ - 4 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2-イル)オキシ]フェノール	3
水	17

【0120】最初の3相を活性溶液とミックスする。組成物を2月間にわたり2日毎に1回適用する。好ましい化合物は、組成物でそれらのインビボ効力を調べるために、色素沈着モルモットでこの処方物を用いて試験する。各モルモットで、2~6つの処理部位（典型的には各 1.6 cm^2 ）を同動物においてヒビクルで処方された化合物（0.1~3%活性剤 $1.00 \mu\text{L}$ 、6週間以内にわたり $5 \times / \text{週}$ ）、適切なブラセボ及び未処理コントロールパッチで局所処理する。動物を紅斑及びスキンライト※

30 組成物は、例え $1 \sim 2 \text{ g}$ （または $1 \sim 2 \text{ mL}$ ）のクリームを用いる。

【0121】例XV

ノニオン系水中油型エマルジョンは慣用的ミックス技術を用いて下記成分を混ぜることにより製造する：

成 分	組成物の重量%
脱イオン水	78.83
プロピレングリコール	3.00
メトキシケイ皮酸オクチル	7.50
セチルアルコール	2.50
ステアリルアルコール	2.50
ラウレス23	2.00
C ₁₂ -C ₁₅ アルコールベンゾエート	2.00
EDTA	0.37
メチルパラベン	0.20
プロピルパラベン	0.10
4 - [(テトラヒドロ - 2H - チオピラン - 2-イル)オキシ]フェノール	1.00

組成物は4月間にわたり1日1回適用する。約 $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 皮膚の活性剤を沈着させるために十分な量の使用が適切である。

【0122】例XVI

日焼止め組成物は慣用的ミックス技術を利用して下記成50 分を混ぜることにより製造する：

63

成 分

	<u>組成物の重量%</u>
ポリプロピレングリコール 15ステアリルエーテル	15.00
ソルビタンオレエート	2.00
メトキシケイ皮酸オクチル	7.50
プロピルバラベン	0.15
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05
シクロメチコン	20.00
ゴマ油	5.00
鉱油〔ブランドール(Blandol)〕	50.30
4 - [(1 - エトキシエチル) オキシ] フェノール	7.00

上記組成物は5月間にわたり1週間で2回適用する。1 *の使用が適切である。

0.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 皮膚の活性剤を沈着させるために十分な量* 【0123】例XVII

成 分

	<u>組成物の重量%</u>
脱イオン水	89.63
EDTA	0.37
2 - フルオロ - 4 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ] フェノール	10.00

上記組成物は3月間にわたり3日毎に1回適用する。1
2.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 皮膚の活性剤を沈着させるために十分な量
の使用が色素過剰障害をライトニングする上で適切である。本発明の特定の態様が記載されてきたが、本発明の※
※様々な変更及び修正が本発明の精神及び範囲から逸脱せ
ずに行えることは当業者にとり明らかであろう。本発明
の範囲内に属するこのようなすべての修正を特許請求の
範囲では包含していると考えられる。

フロントページの続き

(72)発明者 バートン、ジェイムズ、ブラッドバリー
アメリカ合衆国オハイオ州、ウェスト、チ
エスター、クウェール、メドウ、レイン,
8065

(72)発明者 ジョン、デイビッド、カーター
アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ,
ヘバーストロー、ドライブ、4020

(72)発明者 ミッチャエル、アンソニー、デロング
アメリカ合衆国オハイオ州、ウェスト、チ
エスター、ノース、レガード、コート、ナン
バー、104、8168

(72)発明者 カーティス、ボビー、モトレイ
アメリカ合衆国オハイオ州、ウェスト、チ
エスター、セント、マシュー、ドライ
ブ、8032

'S PAGE LEFT BLANK